DIURESIS AND DIURETICS

AN INTERNATIONAL SYMPOSIUM

HERRENCHIEMSEE JUNE 17th-20th, 1959
SPONSORED BY CIBA

CHAIRMAN
H SCHWIEGK
MUNICH

EDITED BY

E BUCHBORN
MUNICH

K D BOCK
BASLE

WITH 88 FIGURES



SPRINGER VERLAG
BERLIN GÖTTINGEN HEIDELBERG
1959

DIURESE UND DIURETICA

EIN INTERNATIONALES SYMPOSION

HERRENCHIEMSEE 17 20 JUNI 1959
VERANSTALTET MIT UNTERSTÜTZUNG DER CIBA

LEITUNG
H SCHWIEGK
MÜNCHEN

HERAUSGEGEBEN VON

E BUCHBORN
MÜNCHEN

K D BOCK
BASEL

MIT 88 ABBILDUNGEN



SPRINGER VERLAG
BERLIN GÖTTINGEN HEIDELBERG
1959

BRÜHLSCHE UNIVERSITÄTSDRUCKEREI GIESSEN

Inhaltsverzeichnis

Teilnehmer des Symposions „DIURESE und DIURETICA“

Herrenchiemsee 17 — 20 Juni 1959

Berning H Allgemeines Krankenhaus Hamburg Barmbek
Buchborn E I Medizinische Universitäts Klinik München
Frey J Medizinische Universitäts Klinik Freiburg i Br
Friedberg Ch K The Mount Sinai Hospital New York N Y
Friedberg V Universitäts Frauenklinik Mainz
Gaunt R CIBA Pharmaceutical Products Inc Summit N J
Gessler U Medizinische Universitäts Poliklinik Freiburg i Br
Gross F CIBA A G Basel
Heidenreich O Pharmakologisches Institut der Universität Freiburg i Br
Heintz R I Medizinische Universitäts Klinik Frankfurt/Main
Herken H Pharmakologisches Institut der Freien Universität Berlin Dahlem
Hess P Pathologisch Anatomische Anstalt der Universität Basel
Hoffmeister W Städtisches Krankenhaus Mannheim
Hollander W Massachusetts Memorial Hospital Boston Mass
Holtmeier H J Medizinische Universitäts Klinik Bonn/Rhein
Hungerland H Universitäts Kinderklinik Bonn/Rhein
Jahrmärker H I Medizinische Universitäts Klinik München
Kleinschmidt A Medizinische Universitäts Poliklinik Mainz
Koczorek Kh R I Medizinische Universitäts Klinik München
Kreeke H J Medizinische Universitäts Klinik Heidelberg
Kruck F Medizinische Universitäts Poliklinik Heidelberg
Kuhns K Albert Schweitzer Krankenhaus Northeim/Hann
Kuschinsky G Pharmakologisches Institut der Universität Mainz
Losse H Medizinische Universitäts Klinik Münster/Westf
Martini G A I Medizinische Universitäts Klinik Hamburg
Müller A F Hôpital Cantonal Clinique Universitaire de Thérapeutique Genève
Neth H Medizinische Universitäts Klinik Marburg/Lahn
Ochwadt B Medizinische Forschungsanstalt der Max Planck Gesellschaft Göttingen
Pitts R F Cornell University Medical College New York N Y
Reubi F Medizinische Universitäts Poliklinik Bern
Richterich R Medizinisch Chemisches Institut der Universität Bern
Riecker G I Medizinische Universitäts Klinik München
Sarre H Medizinische Universitäts Poliklinik Freiburg i Br

Schwiegk H I Medizinische Universitäts Klinik Munchen
Sherlock S Postgraduate Medical School London
Siegenthaler W Medizinische Universitats Poliklinik Zurich
Ullrich K J Physiologisches Institut der Universität Gottingen
Wewalka F G I Medizinische Universitäts Klinik Wien
Wirz H J R Geigy A G Basel

DIURESE UND DIURETICA
DIURESIS AND DIURETICS

Schwiegk H I Medizinische Universitats Klinik Munchen
Sherlock S Postgraduate Medical School London
Siegenthaler W Medizinische Universitats Poliklinik Zurich
Ullrich K J Physiologisches Institut der Universitat Gottingen
Wewalka F G I Medizinische Universitäts Klinik Wien
Wirz H J R Geigy A G Basel

DIURESE UND DIURETICA

DIURESIS AND DIURETICS

Deshalb ist unser erstes Thema diesen Fragen in Zusammenhang mit der Nierendurchblutung in Physiologie und Klinik gewidmet. Das zweite Thema betrifft die Fermentprozesse, die fur die Ruckresorptionsprozesse im Tubulussystem eine so entscheidende Rolle spielen. Weiterhin erschien es mir wichtig, Untersuchungen über Vorgange im Wasser- und Mineralstoffwechsel zu diskutieren, die sich in den Zellen selbst abspielen. Während sich die bisherigen Untersuchungen vornehmlich auf die Vorgange im extracellulären Raum erstreckten, sind derartige Untersuchungen noch in den ersten Anfangen. Aber ich bin überzeugt, daß es für die Entwicklung der modernen Medizin sehr wichtig ist, daß wir die Vorgange in den Zellen, also in der lebenden Substanz selbst, in stärkerem [illegible]

beeinflussen konnen. Die vergleichende Pharmakologie der zahlreichen neuen Diuretica und die sorgfaltige Beachtung ihrer Nebenwirkungen bietet dann die Grundlage fur die Erfahrungsberichte uber ihre klinische Anwendung bei Herzkrankheiten, Nierenkrankheiten, Leberkrankheiten, in der Schwangerschaft und in der Kinderheilkunde. Da einige moderne Diuretica auch zu einer Blutdrucksenkung fuhren, wurde auch die Behandlung der arteriellen Hypertonie durch Diuretica in unser Programm eingeschlossen.

Fur die Referate haben sich einige der besten Kenner dieses Gebietes zur Verfugung gestellt. Der Schwerpunkt unserer Verhandlungen soll aber in der Diskussion liegen, damit wir erkennen, wieweit die vorgetragenen Experimente und Auffassungen allgemeine Anerkennung finden konnen und wo die Ansatzpunkte fur neue theoretische und klinische Untersuchungen liegen.

Ich darf der CIBA in Ihrer aller Namen dafur danken, daß Sie dieses Symposion *in ihr wissenschaftliches* Forderungsprogramm aufgenommen hat und Herrn Dr. Gross, Basel, von dem die Anregung ausgegangen ist. Damit treten wir in unsere wissenschaftlichen Verhandlungen ein.

Nierendurchblutung und Diurese

Von

Bruno Ochwadt

Wenn man als Physiologe aufgefordert wird, über Nierendurchblutung und Diurese zu sprechen, so befindet man sich in einer etwas unglücklichen Situation. Unter physiologischen Bedingungen besteht ja, wie wir alle wissen, kein direkter Zusammenhang zwischen Diurese und Durchblutung der Niere, und für Zustände, wie man sie in der Klinik antrifft oder bei pharmakologischen Untersuchungen, fühle ich mich nicht kompetent. Es bleibt mir also gar nichts anderes übrig, als zunächst auf einige wohl bekannte Befunde hinzuweisen und dann etwas über den grundsätzlichen Zusammenhang zwischen Hämodynamik und Harnbereitung zu sagen. Das mag uns als Grundlage für eine weitere Diskussion von Nutzen sein. Schließlich will ich auf einige neuere Befunde eingehen, die zum erstenmal einen direkten Zusammenhang zwischen Durchblutung und Diurese aufgezeigt haben. Dabei handelt es sich nicht um die Gesamtdurchblutung der Niere, sondern um die des Nierenmarks.

Zunächst einige methodische Vorbemerkungen. Für Messungen unter einigermaßen physiologischen Bedingungen stehen uns bis jetzt nur die Clearancemethoden zur Verfügung. Wir nehmen die Inulinclearance als Maß für das Glomerulumfiltrat und die von [illegible]

nicht erfassen. Auch unter den günstigsten Umständen haben die Clearancemethoden einen mittleren Fehler von etwa 10% des Mittelwertes (3). Bei Oligurie, wie wir sie gerade unter pathologischen Umständen antreffen, wird dieser Fehler aus rein methodischen Gründen noch erheblich größer.

Man hat nun mit diesen Methoden die Nierendurchblutung bei den verschiedensten Diuresen untersucht. Die einzige physiologische Diurese ist die Wasserdiurese. Sie wird ausgelöst durch eine Hemmung der Ausschüttung von antidiuretischem Hormon

Nierendurchblutung und Glomerulumfiltrat bleiben dabei unverandert Offenbar hat das antidiuretische Hormon — *zumindest in physiologischer Konzentration* — keinen Einfluß auf die Nierendurchblutung und wirkt lediglich auf die Wasserruckresorption im Tubulusapparat (*15*) Auch bei den pharmakologisch ausgelosten Diuresen ist die Veranderung der tubularen Wasserruckresorption das Entscheidende Am normalen Menschen konnen sie ohne Anderung von PAH und Inulinclearance ablau

oder im schweren Wassermangel die Nierendurchblutung vorher eingeschrankt war Nur in diesen Fallen nehmen die meisten Untersucher an daß zwischen der Steigerung der Nierendurchblutung und der Diurese ein ursachlicher Zusammenhang besteht Auf Einzelheiten kann ich hier nicht eingehen Man kann aber sagen daß auch unter den Bedingungen der pharmakologisch ausgelosten Diuresen ein fester Zusammenhang zwischen Diurese und Nierendurchblutung nicht besteht (*11*)

Im folgenden mochte ich nun einige Einzelheiten der Zusammenhange zwischen Durchblutung Glomerulumfiltrat tubularer Ruckresorption und Diurese besprechen Bevor ich auf die eigentliche Hamodynamik eingehe ein kurzes Wort uber den Zusammenhang zwischen Glomerulumfiltrat und tubularer Ruckresorption Es ist ja nicht so daß diese beiden Großen unabhangig voneinander sind Es besteht offenbar eine glomerulo tubulare Balance so daß es bei Anderungen des Glomerulumfiltrats nicht zwangslaufig zu einer Anderung der Harnwege kommen muß Das wird besonders deutlich bei langsam ablaufenden Veranderungen des Glomerulumfiltrats Zum Beispiel kann man durch eiweißreiche Diat und durch Hormongaben das Glomerulumfiltrat ganz besonders deutlich am Hund erheblich erhohen (*3 15*) ohne daß *es dabei zu einer entsprechenden Erhohung der Diurese kommt* Hierbei hat sich also auch die tubulare Ruckresorption erhoht

daß nter normalen Umstanden

keine große Bedeutung

sich das sicher wenn wie

z B im schweren Wassermangel der Harn maximal konzentriert ist und das Glomerulumfiltrat nun absinkt Es wird angenommen daß die Tubuluszellen nur einen bestimmten maximalen osmotischen Gradienten herstellen konnen und deshalb wird unter diesen Bedingungen der *maximalen Harnkonzentration die Harn*menge mit der Große des Glomerulumfiltrats oder mit anderen

Worten mit der Menge der im Filtrat angebotenen Substanzen variieren Unter diesen Bedingungen also einer konzentrierenden oligurischen Niere (mit einem Harnfluß von 0 1—0 3 ml/min) wird die Harnmenge demnach durch Änderungen des Glomerulumfiltrats entscheidend beeinflußt (*11*)

Auch an der nicht maximal konzentrierenden Niere kann die Hohe des Glomerulumfiltrats fur die ausgeschiedene Harnmenge entscheidend sein nämlich dann wenn die glomerulo tubulare Balance gestört ist Erniedrigt man im akuten Experiment die Nierendurchblutung und damit das Glomerulumfiltrat um sagen wir 25% so nimmt die Ausscheidung von Wasser und Salzen um 90% ab Es hat den Anschein als ob unter diesen Umstanden die Ruckresorption von Salzen und damit auch die von Wasser vollstandiger wird weil der

zellen vorbeifließt (*13* *16*)

Mechanismus eine Rolle

insuffizienz spielt Von mehr theoretischem Interesse ist der Befund daß der Harn unter solchen Umstanden sogar hypertonisch werden kann ohne daß antidiuretisches Hormon vorhanden ist (*1* *6*) Hierbei spielt wie ich spater ausfuhren werde vielleicht auch eine

blutung unter besonderen Bedingungen andert und das tritt soviel wir wissen nur infolge extrarenaler Einflusse auf dann andert sich im allgemeinen das Glomerulumfiltrat gleichsinnig Doch kann man haufig beobachten daß das Ausmaß dieser Anderung kleiner ist Es andert sich die Filtrationsfraktion Bis zu einem gewissen Grade ist das Glomerulumfiltrat also unabhangig von der Durchfuhrung

Die Menge des Glomerulumfiltrats hangt einerseits von der Große und der Permeabilitat der filtrierenden Oberflache andererseits vom effektiven Filtrationsdruck ab Wir kennen keinen physiologischen Mechanismus der die Permeabilitat der Glomerulumcapillaren beeinflußt und wir haben Grund zu der Annahme daß am Menschen alle Glomerula tatig sind so daß also auch die filtrierende Oberflache eine konstante ist Da normalerweise Änderungen des kolloid osmotischen Druckes und des Druckes in der Bowmanschen Kapsel eine untergeordnete Rolle spielen ist fur den effektiven Filtrationsdruck und damit fur die Höhe des Glomerulumfiltrats der Blutdruck in den Glomerulumcapillaren entscheidend [nach den indirekten Untersuchungen von

von Vas afferens und efferens reguliert wird

Wichtige Hinweise über die Bedeutung dieses Arteriolentonus haben uns Vers
laufs geliefert
kreislaufs, bei
mungswiderstand so einzuregulieren, daß die Durchblutung fast konstant bleibt

Abb 1 ist das bekannte Bild von SHIPLEY und STUDY (*14*) Es zeigt, daß nicht nur die Durchblutung im Bereich von 80 bis etwa 180 mm Hg unabhängig vom arteriellen Druck ist, sondern daß das gleiche auch für das Glomerulumfiltrat gilt Man hat

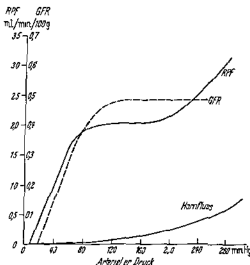


Abb 1 Renale Plasmadurchströmung (RPF) Glomerulumfiltrat (GFR) und Harnfluß in Abhängigkeit vom arteriellen Druck Die mit GFR bezeichnete Ordinate gilt auch für die Harnmenge Nach SHIPLEY und STUDY (*14*)

daraus geschlossen, daß die Veränderungen des Strömungswiderstandes, die für die Konstanthaltung der Durchblutung verant
nderungen des
weitere inter-
uck der Harn
fluß zunimmt obwohl keine Zunahme des Glomerulumfiltrats zu messen ist Wir nennen dieses Phänomen eine Druckdiurese, und

ich erwähne es hier weil ich später noch einmal darauf zurück kommen will

Abb 2 zeigt ihnen, daß auch an der isolierten Niere die Auto regulation vorhanden ist, daß es sich also um einen Mechanismus handelt, der intrarenal liegt und daß man diesen Mechanismus durch Novocain reversibel und durch Cyanid irreversibel aus schalten kann (8) Dann namlich besteht ein linearer Zusammen hang zwischen arteriellem Druck und Nierendurchblutung Diese

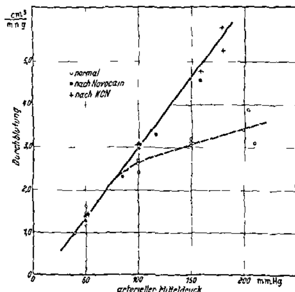


Abb 2 Versuch vom 16 12 195 Beziehung zwischen Druck und Durchblutung an der isolierten Niere ○ Normalwerte • jeweils nach intraarterieller Novocain Infusion (10^{-2} g cm³) + nach KCN

Befunde sind von anderen Autoren insbesondere von THURAU und KRAMER bestatigt und erweitert worden Sie zeigten, daß man auch mit Papaverin die Autoregulation ausschalten kann und daß dann nicht nur die Durchblutung, sondern, wie Abb 3 (unterer Teil) zeigt auch das Glomerulumfiltrat linear mit dem arteriellen

weist ebenfalls darauf hin, daß es sich tatsächlich um Reaktionen der Gefäßmuskulatur handelt und nicht um einen rein physikalischen Vorgang, wie es die Zellseparationstheorie von PAPPENHEIMER (*10*) annimmt.

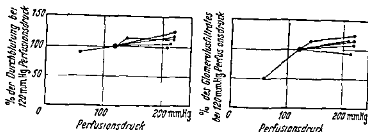


Abb. 3. Verhalten der Nierendurchblutung und des Glomerulumfiltrates bei Änderungen des Perfusionsdruckes oben an autoregulierenden Nieren, unten an Nieren, deren Autoregulation durch musculotrope Substanzen aufgehoben wurde. Die Werte sind in Prozenten des Wertes bei 120 mm Hg Perfusionsdruck (=100%) angegeben.

Unterhalb des Regulationsbereiches also unterhalb von 80 mm Hg ist der Strömungswiderstand der Niere minimal In diesem Bereich kann er auch durch Gifte oder Muskelrelaxantien nicht vermindert werden es besteht in diesem Druckbereich also anscheinend kein aktiver Tonus der Gefäßmuskulatur Über 80 bis zu 180 mm Hg nimmt der Tonus zu anscheinend als Folge des gesteigerten Innendruckes In diesem Bereich kann durch Muskelrelaxantien der Strömungswiderstand gesenkt werden und zwar bis auf den eben erwähnten minimalen Wert

Wir nehmen an daß am ruhenden gesunden Menschen die Nierendurchblutung hauptsächlich durch diesen Gefäßtonus der Autoregulation eingestellt wird Ausschaltung der Nierennerven führt unter diesen Bedingungen nicht zu einer Durchblutungssteigerung Es sind jedoch zahlreiche Umstände bekannt bei denen die Nierendurchblutung durch extrarenale Einflüsse vor allem nervöser Natur eingeschränkt wird Als Beispiel nenne ich die Minderdurchblutung der Niere bei schwerer Hypoxie und bei schwerer körperlicher Arbeit (2) Sie ist von einer Senkung des Glomerulumfiltrats und einer Oligurie begleitet Wie weit die Minderdurchblutung der Niere bei anderen pathologischen Umständen wie im Schock Kollaps und bei der Herzinsuffizienz wirklich durch vasomotorische Einflüsse bedingt ist ist nicht in jedem Fall geklärt (12) Manchmal handelt es sich einfach um eine Folge der Blutdrucksenkung und die Nierendurchblutung sinkt etwa proportional der Verminderung des Herzminutenvolumens Es gibt allerdings Untersuchungen die von einer bevorzugten Einschränkung des Nierenkreislaufs unter diesen Umständen berichten

durchblutung Auch dieser Befund spricht dafür daß durch das Zusammenspiel des Tonus von Vas afferens und efferens der effektive Filtrationsdruck bis zu einem gewissen Grade unabhängig von der Gesamtdurchblutung der Niere gehalten werden kann

Ich komme nun zum Zusammenhang zwischen Durchblutung und tubulärer Rückresorption Es wird bisher meistens angenommen daß die Durchblutung der Tubuluscapillaren rein postglomerulär sei Da nun die meisten Diuresen ohne meßbare Änderung der Glomerulumdurchblutung ablaufen so mußte man annehmen daß auch die Durchblutung des Tubulusapparates

dabei konstant bleibt. An dieser Vorstellung sind immer wieder Zweifel laut geworden. Ich erinnere hier nur an die Untersuchungen von J. FREY (5). Diese Untersuchungen konnten in ihrer Bedeutung nicht richtig abgeschätzt werden, da es sich dabei um Studien der Blutfüllung, nicht aber der Durchblutung einzelner Abschnitte

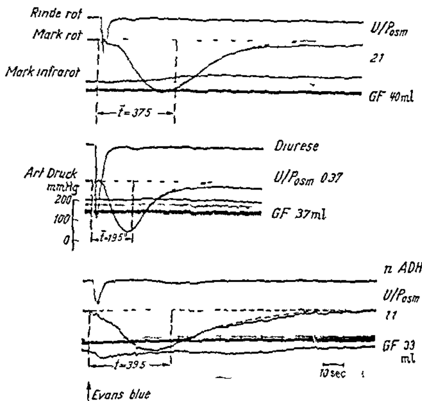


Abb. 4. Messungen der mittleren Kreislaufzeit von Evans blue in Rinde und Mark einer Hundeniere. Oberer Teil bei konzentrierender Niere, mittlerer Teil bei Wasserdiurese, unterer Teil bei konzentrierender Niere nach antidiuretischem Hormon. Nach THURAU, DEETJEN und KRAMER (19)

handelte. Doch haben sie Hinweise dafür geliefert, daß zwischen der Durchblutungsregulation der Rinde und des Markes Unterschiede bestehen könnten. Seitdem nun auf Grund der Arbeiten von WIRZ (21, 22) und ULLRICH (20) die Bedeutung der Henleschen Schleife und der Sammelrohre für den Mechanismus der Harnkonzentrierung klarer geworden ist, mußte sich das Interesse der

Kreislaufforscher ganz besonders auf die Durchblutung des Markes richten Solche Untersuchungen sind in jüngster Zeit von THURAU und Mitarb (19) unternommen worden und ich bin diesen Autoren zu Dank verpflichtet daß ich über diese noch nicht publizierten Versuche hier berichten darf Sie haben mit einer raffinierten photometrischen Methode die mittleren Kreislaufzeiten von Evans blue einerseits durch die Rinde andererseits durch das innere Mark der Hundeniere untersucht

Als Beispiel diene Abb 4 Beim Signal wird Evans blue in die Arterie injiziert Die oberste Linie gibt den Konzentrationsverlauf

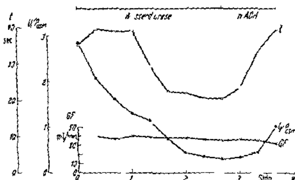


Abb 5 Verhalten von Glomerulumfiltrat Harnkonzentration und mittleren Kreislaufzeiten im Nierenmark bei Wasserdiurese Nach THURAU DEETJEN und KRAMER (19)

von Evans blue in der Nierenrinde an Die zweite Linie von oben ist die Zeitkonzentrationskurve im Nierenmark Die mittlere

trolle — bei konzentrierender Niere — beträgt die mittlere Kreislaufzeit im Mark 38 sec nach Einsetzen der Wasserdiurese 20 sec An den Durchflußzeiten in der Rinde ändert sich nichts Wird schließlich antidiuretisches Hormon injiziert (unterer Teil der Abbildung) so wird der Harn konzentriert und die Kreislaufzeit durch das Mark wieder länger

Abb 5 ist eine Zusammenfassung eines solchen Versuches Mit Absinken der Osmolarität des Harnes ist ein kontinuierliches

Absinken der Kreislaufzeit im Mark zu beobachten Die kürzesten Kreislaufzeiten fallen mit der stärksten Verdunnung des Harns und der großten Harnmenge zusammen Nach $2^1/_2$ Std wird antidiuretisches Hormon injiziert Daraufhin wird der Harn wieder konzentriert und die Kreislaufzeiten im Mark gehen auf den alten Wert zuruck Das Glomerulumfiltrat (gemessen als Kreatinin Clearance) bleibt während der ganzen Zeit konstant

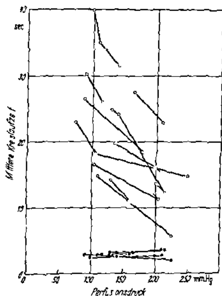


Abb 6 Abhangigkeit der mittleren Kreislaufzeiten in Rinde ●—● und Mark ○ – ○ vom arteriellen Perfusionsdruck Nach THURAU DEETJEN und KRAMER (19)

Ich kann hinzufügen, daß auch bei der osmotischen Diurese die Kreislaufzeiten im Mark kleiner werden

Das unterschiedliche Verhalten von Rinden und Markdurchblutung kann noch auf eine andere Weise demonstriert werden In Abb 6 sind Kreislaufzeiten in Abhängigkeit vom arteriellen Druck aufgetragen In der Rinde sind die Kreislaufzeiten unabhangig *vom arteriellen Druck*, wie das beim Bestehen der Autoregulation zu erwarten ist Im Mark hingegen werden mit steigendem Druck die Kreislaufzeiten wesentlich kurzer, und zwar, ich möchte das betonen, auch beim Bestehen einer Autoregulation Man kann mit einer gewissen Vorsicht [illegible]

arteriellen Drucksteigerung starker [illegible] verstärkte Durchblutung auch auf den Konzentrationsprozeß im Gegenstromprinzip der Henleschen Schleifen und der Sammelrohre Einfluß nehmen

Wie schon gesagt, darf aus diesen Veränderungen der Kreislaufzeiten wohl auf Veranderungen der Markdurchblutung geschlossen

werden Man mußte sonst unwahrscheinlich große Änderungen

ı man die
3 dann ın
hblutung
mit den

ublichen Clearancemethoden nicht erfassen konnen

Zum Schluß mochte ich einige mehr spekulative Betrachtungen anstellen Wie Dr ULLRICH naher ausfuhren wird besteht bei einer konzentrierenden Niere nicht nur in den Henleschen Schleifen und im Sammelrohr ein Konzentrationsanstieg zur Papille hin sondern auch im Interstitium in den Zellen und in den Capillaren Das ware kaum moglich wenn die Durchstromung der Capillaren wesentlich höher ware als die der Henleschen Schleifen Wenn der Gegenstrommechanismus im Nierenmark funktionieren soll so muß zwischen den beiden Großen eine Beziehung bestehen

Wir nehmen an daß etwa 80% des Glomerulumfiltrats im proximalen Tubulus ruckresorbiert werden Die ubrigbleibenden 20% treten dann in den absteigenden Schenkel der Henleschen Schleife also ins Nierenmark ein Bei einer 100 g schweren Niere mit einem Glomerulumfiltrat von 40 ml/min waren das 8 ml/min Wurden nun auch 8 ml Blut/min in die Capillaren des Nierenmarkes eintreten so wurde das bei dieser Niere (mit einer Gesamtdurchblutung von 400 ml/min) 2% der Gesamtdurchblutung ausmachen Das stimmt ganz gut mit den oben erwahnten Schatzungen uberein

Wenn nun wie angedeutet die Markdurchbl ıtung sich bis zu einem gewissen Grade unabhangig von der Rinden oder

suchungen dieser Beziehungen durfen wir zweifellos eine wesentliche Bereicherung unserer Kenntnisse der Nierenfunktion erwarten

Zusammenfassung

Am Menschen ist unter normalen Umständen die Nierendurchblutung recht konstant Eine Beziehung zur Diurese besteht nicht Auch pharmakologisch ausgeloste Diuresen können ohne meßbare Änderung der Nierendurchblutung ablaufen Nur wenn die Nierendurchblutung vorher eingeschrankt ist mag ihre Steigerung nach Xanthinderivaten zur Entstehung der Diurese beitragen

Der Zusammenhang zwischen Durchblutung und Glomerulumfiltrat wird unter besonderer Berucksichtigung der Autoregulation des Nierenkreislaufs besprochen Glomerulumfiltrat und tubulare Ruckresorption sind korreliert Änderungen des *Glomerulumfiltrats* beeinflussen nur unter extremen Bedingungen und bei Störung der glomerulo tubulären Balance die Harnmenge

Es besteht *ein* Zusammenhang zwischen Diurese und Markdurchblutung [illegible]rchblutung betragt *weniger* als 10°o der Gesamtnierendurch[illegible] hr geandert werden *Die* Bedeutung der [illegible] wird im Hinblick auf den Gegen[illegible] iert

Summary

In man the renal blood flow varies very little under normal circumstances There is no correlation between diuresis and the renal blood flow Even drug induced diuresis may involve no measurable alteration in the renal blood flow Only in cases *where* the renal blood flow was already impaired beforehand is it possible that the increased *blood* flow caused by xanthine derivatives may help to produce diuresis

The correlation between blood flow and glomerular *filtration* is discussed with special reference to autoregulation of the renal circulation Glomerular filtration and tubular reabsorption *are correlated* Alterations in the glomerular filtration rate *affect* the volume of urine only under *extreme* conditions and where the glomerulo tubular balance *is* upset

A correlation exists between diuresis and the renal *medullary* blood flow The medullary blood flow works out at less than 10% of the total renal blood flow and can be altered *without* affecting the latter The significance of the *medullary* blood flow in the production of urine is discussed by reference to the counter current *mechanism* in the renal medulla

Résumé

Chez l homme le débit sanguin au niveau du rein est normalement tres constant et sans rapport avec la diurèse Même une *augmentation* médicamenteuse de la diurèse peut se dérouler sans modification mesurable du débit sanguin rénal C est *seulement* lorsque ce dernier est déjà diminué avant le *traitement* que son intensification par *les dérivés* de la xanthine peut contribuer à l apparition d une diurèse augmentée

L auteur discute du rapport entre le débit sanguin et la filtration glomérulaire et *étudie* plus particulièrement l auto régulation de la circulation rénale La filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire sont en rapport l une avec l autre Les modifications de la première *n* ont une influence sur la quantité d urine que dans certaines conditions extremes et en cas de troubles de l équilibre glomérulo tubulaire

rénale

Literatur

1 BERLINER R W and D G DAVIDSON J Clin Invest 36 1416 (1957)

5 FREY E u J Die Funktionen der gesunden und kranken Niere Berlin 1950
6 CRECO F DEL and H E DE WARDENER J Physiol 131 307 (1956)
7 LILIENFIELD L S J C ROSE and N A LASSEN Circulat Res 6 810 (1958)
8 ... 10 5)
9 ... 0 PAPPENHEIMER ... (1956) —
... 181 10 ...

16 THOMPSON D D and R F PITTS Amer J Physiol 168 490 (1952) — 17 THURAU K u K KRAMER Pflugers Arch Physiol 268 188 (1959) — 18 THURAU K u K KRAMER Pflugers Arch ges Physiol 269 77 (1959) — 19 THURAU K P DEETJEN u K KRAMER ...
K H JARAUSCH Pflugers
Helvet physiol pharmacol physiol pharmacol acta 11
20 (1953)

Diskussion

sometimes to make a direct correlation between cardiac output and the clinical picture This may be due in part to a deficiency in our methods
Much of our knowledge of renal blood flow comes from the experimental animal and from the normal For example it has just been pointed out that

our concept that it is the cortex wh ch suffers with variations in resistance I would like to ask whether the changes in diuresis relative to a transit time of blood flow through the medulla were interpreted to indicate that the diuretic alternations were due to the changes in blood flow or to some other concomitant factor or whether the alterat ons in diuresis may not themselves have been responsible for the altered transit time in the medulla

OCHWADT Die letzte Frage welches ist Ursache und welches ist

Anschluß an Dr ULLRICHs Vortrag eingehen Dann wurde erwahnt daß

OCHWADT Die absoluten Werte der Kreislaufzeiten durch das Mark

KUSCHINSKY Wie Herr OCHWADT sagte wird im allgemeinen angenommen daß be m Menschen alle Glomerula tatig s nd Es ist sehr schwer zu entscheiden ob sie zwar offen sind aber vielleicht doch ein ge Capillar

annehmen daß nach dieser Teilresektion entweder mehr Glomerula aufgegangen sind oder was wahrscheinlicher ist daß die Glomerula besser capillarisiert sind als unter normalen Umständen

Ergebnisse von FREY nicht bestätigen sondern glauben daß man aus der postmortalen Blutverteilung in der Niere auf eine Wasser oder Salzdiurese keinen Schluß ziehen kann

des Fickschen Prinzips

$$NPD = \frac{U_{PAH} \cdot V}{P_{PAH} - R_{PAH}} \text{ oder } \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}}$$

wobei U_{PAH} = PAH Konzentration im Urin
P_{PAH} = PAH Konzentration im arteriellen Blut
R_{PAH} = PAH Konzentration im Nierenvenenblut
V = Urinzeitvolumen

E_{PAH} = PAH Extraktion $\left(1 - \frac{R_{PAH}}{P_{PAH}}\right)$ ist

Die Durchblutung NDB kann aus Plasmadurchströmung und Hämatokrit berechnet werden $\left(NDB = \frac{NPD}{1 - \text{Hämatokrit}}\right)$ Die PAH Extraktion wird mit Hilfe des Nierenvenenkatheterismus bestimmt und beträgt unter normalen Bedingungen durchschnittlich 91% Dies bedeutet daß die Gesamtplasmadurchströmung etwas größer ist als die PAH Clearance Andererseits nimmt

man an daß die PAH Ausscheidung im proximalen Konvolut erfolgt

Rindenplasmadurchstromung entspricht Die Markdurchstromung konnte dann dur h Differenz $\left(\frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} - C_{PAH}\right)$ errechnet werden Es wurde sich ein Anteil von 9% der Gesamtdurchstromung ergeben eine Zahl die mit den Schatzungen der Gottinger Schule nicht schlecht ubereinstimmt Unter der

arten ist dann nicht moglich

Daß es eine intrarenale Vasomotorik geben muß, die die Grundlage fur

OCHWADT (zu KUSCHINSKY) Zu Ihrer Frage mit den halb resezierten Nieren hatte ich eine Gegenfrage Wie schnell treten die Veränderungen nach der Resektion auf? Wie schnell steigt dann das Glomerulumfiltrat?

KUSCHINSKY: Innerhalb von einigen Wochen

OCHWADT: Das ist wohl vergleichbar mit dem Befund, daß nach

nommen wird

ULLRICH Ich möchte noch etwas zur Methode der Messung der intrarenalen Blutverteilung sagen Wenn dabei die Gefaße abgeklemmt werden und die Niere herausgeschnitten wird, so kann man mittels Photozellen,

die der Rinde oder auch der Papille anliegen, beobachten, daß beträchtliche Blutverschiebungen stattfinden Es sind folglich fast alle Untersuchungen, die in dieser Hinsicht unternommen wurden, mit großer Vorsicht zu beurteilen

Eine andere Frage Ist die Änderung der Markdurchblutung bei verschiedenen Diuresezuständen ein aktiver Vorgang im Sinne einer Vasokonstriktion oder kommt sie durch passive Ausgleichsvorgänge mit dem hypertonen Interstitium im Nierenmark zustande? Ich glaube, daß die Änderung der Durchblutung im Nierenmark passiv ist, indem aus der

HUNGERLAND: Wie verhält sich die Diurese, nachdem Sie den Gefäßtonus gelähmt haben?

OCHWADT: Der Harnfluß nimmt dann ganz enorm zu

KLEINSCHMIDT: Eine kurze Bemerkung zur glomerular tubulären *Imbalance Die Annahme einer derartigen renalen Gleichgewichtsstörung* im Hinblick auf die Diurese erscheint mir etwas problematisch, denn ich

weitgehend abgetrennten Niere überhaupt so etwas gibt, wie einen Gleichgewichtszustand zwischen filtrierter und rückresorbierter Wassermenge, wie Sie ihn für die Diurese diskutieren

OCHWADT Das ist z T eine Definitionsfrage Ich möchte nicht be

cyten in die A renalis injizierte Die Kreislaufzeit fur Methämoglobin Erythrocyten war länger als die fur den Sauerstoff

PITTS We have done no further work on this subject beyond that which was published several years ago S nce we could provide no positive evidence for nor could we definitely rule out the theory we have done no more with it We are not so sure as Dr PAPPENHEIMER that the cell separation theory is correct However we have no really strong evidence e ther for or against it except that we feel we have ruled out pre glomerular plasma skimming

sagen wo d ese gelegen sind?

gelangt aber vielleicht analoge Stoffe

RIECKER (zu OCHWADT) In welchen Zeitabstanden wurden d e Punkte solcher Durchblutungskurven mit Autoregulation der Niere gemessen?

OCHWADT Das sind Messungen in Abstanden von mehreren Minuten Wir warteten immer ein steady state ab Die Einstellung des neuen Widerstandes erfolgt in etwa 10—30 sec SHIPLEY und STUDY haben etwas langsamer gemessen da sie auch Clearances bestimmten

Physiologie der Harnkonzentrierung und -verdunnung

Von

KARL J ULLRICH

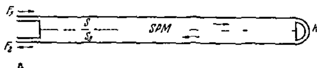
Über dieses Thema sind in letzter Zeit zwei Übersichtsartikel erschienen und zwar von BERLINER u Mitarb (1958) sowie von LAMDIN (1959) Die darin aufgeführten Hypothesen sowie die von GOTTSCHALK und MYLLE (1959) sollen später diskutiert werden nachdem die vorliegenden Befunde mitgeteilt sind

1951 wiesen WIRZ HARGITAY und KUHN darauf hin daß in der Anordnung der Henleschen und Capillarschleifen im Nierenmark ein ideales Gegenstromsystem vorliege mit dessen Hilfe der Urin konzentriert und auch verdunnt werden könne

Gegenstromsysteme erfullen zwei Funktionen

1 kann ein einmal erzeugtes Konzentrationsgefalle mit relativ geringen Verlusten gehalten werden Man bezeichnet diesen Vorgang als Gegenstromdiffusion

2 kann in Gegenstromsystemen durch Vervielfaltigung eines kleinen Einzeleffektes ein betrachtlicher Endeffekt erzielt werden



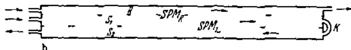


Abb 1 Gegenstrommodell zur Herstellung konzentrierter Flüssigkeit a) ohne Entnahme b) mit Entnahme konzentrierter Flüssigkeit aus dem System

HARGITAY und KUHN (1951) beschrieben ein Modell in dem

durch entsprechende elektroosmotische Kräfte Wasser vom zuführenden Schenkel (S_1) durch eine semipermeable Membran (SPM_{12}) in den abführenden Schenkel (S_2) transportiert wird Dadurch wird in S_1 die Flüssigkeit zur Schleifenspitze K hin konzentriert Nach Passage der Schleifenspitze nimmt sie im 2 Schenkel (S_2) das verlorene Wasser wieder auf und verläßt das System, nachdem es auf die ursprüngliche Konzentration zurückverdünnt wurde Das Wasser kann also Kurzschlußwege durch die semipermeable Membran einschlagen, während die darin gelösten Stoffe ihren Weg durch die Schleifenspitze K nehmen müssen Die höchste Konzentration wird also am Scheitel K erreicht

Die maximale Konzentrierung ist abhängig a) von der Größe des hydrostatischen Druckes, b) von der Wasserdurchlässigkeit der semipermeablen Membran, c) von der Flüssigkeitsmenge, mit der das System beschickt wird, d h vom Widerstand der Capillarstrecke K *In diesem einfachen Schleifenmodell ist die Konzentration der zu und abfließenden Flüssigkeit gleich groß* Es erfolgt nur eine vorübergehende Konzentrierung, indem die gelösten Substanzen länger in dem System bleiben als das Wasser Aus einer solchen Anordnung kann man konzentrierte Flüssigkeit *entnehmen indem an das Haarnadelgegenstromsystem ein Rohr R* angelagert ist, dessen semipermeable Wand einen osmotischen Wasserausgleich zwischen eigentlichem Haarnadelgegenstromsystem (wie in Abb 1) und dem Inhalt des Rohres R erlaubt Fließt nun in diesem Rohr R eine Lösung in Richtung zum Scheitel K, so wird fortlaufend Wasser an den Schenkel S_1 *abgegeben*, d h in Richtung zum Scheitel K wird die Lösung in beiden Rohren konzentrierter Hinzu kommt ein weiterer Effekt Das aus R nach S_1 abgegebene Wasser verdünnt den Inhalt des Schenkels S_1

erreichen muß also z B der hydrostatische Druck entsprechend

im J

im [illegible]

Rohr *R* wahrend das eigentliche Gegenstromsystem in den Henleschen Schleifen vorliegt In Analogie zum Modell mußte der Tubulusinhalt in den Henleschen Schleifen zur Papillenspitze hin konzentriert und auf dem Ruckweg zum distalen Tubulus contortus wieder verdunnt werden Es trate also ein Anstieg des osmotischen Druckes zur Papillenspitze hin auf Die endgültige Urinkonzentrierung wurde dann durch *osmotischen Wasserentzug aus den Sammelrohren* in die hypertone Umgebung und schließ

rufen werden

Welche experimentellen Beweise stutzen die Haarnadelgegenstromtheorie ? Es ist zu fordern 1 daß in einer Schnittebene senkrecht zur Achse des Systems praktisch gleicher osmotischer Druck herrscht 2 daß der osmotische Druck von der Basis zur Spitze des Systems d h von der Rinde zur Papillenspitze hin ansteigt 3 daß aus dem abfuhrenden Schleifenschenkel eine Losung abfließt die einen geringeren osmotischen Druck hat als die in dem zufuhrenden Schenkel einstromende Flussigkeit Alle drei Fragen wurden experimentell geklart WIRZ HARGITAY und KUHN (1951) fanden durch Mikrokryoskopie an 30 μ dicken Gewebsschnitten die senkrecht zur Papillenachse geschnitten waren daß der osmotische Druck in den Rindenkanalchen gleich dem des Blutes ist in den Markkanalchen jedoch zur Papillen-

daß im Nierenmark ein Gegenstromsystem vorliegt, in dem der Harn *konzentriert* wird

Anhaltspunkte über die Arbeitsweise des Gegenstromsystems brachten die Untersuchungen von ULLRICH und JARAUSCH (1956) über die Verteilungsmuster einer Reihe von Elektrolyten und *Nicht Elektrolyten im Nierengewebe bei verschiedenen Diurese* zuständen

Die Natrium und Chloridkonzentrationen steigen von der Nierenrinde zur Papillenspitze hin an, am steilsten im Bereich der *äußeren Markzone, und zwar sowohl bei Durst wie bei Diurese* tieren Außerdem besteht eine Korrelation zwischen den Na Konzentrationen im Gewebe der Papillenspitze und dem osmotischen Druck des gleichzeitig gebildeten Urins. Je hoher der

[illegible]

rohr bedingt, denn der ausgeschiedene Urin hat z T eine sehr geringe Na Konzentration die in keiner Beziehung zur Konzentration im Schnitt steht

Durch Aschebilder von gefriergetrockneten Papillengewebsschnitten kann belegt werden, daß das Natriumchlorid im Interstitium liegt Dichter Aschegehalt bei einem Dursttier, geringer Aschegehalt bei einem Tier in Wasserdiurese Diese Befunde wurden als Hinweis betrachtet, daß dem NaCl eine ausschlaggebende Rolle bei der Harnkonzentrierung zukommt Die Befunde wurden von GUINNEBAULT und MOREL (1957) sowie von EMERY et al (1959) bestätigt

Auch die Harnstoffkonzentrationen steigen in den Gewebs

[illegible]

Auch hier ist der Anstieg um so hoher, je größer der osmotische Druck des gleichzeitig gebildeten Urins ist

Diese Befunde wurden von BODIL SCHMIDT NIELSEN (1958) und BERLINER bestätigt

ULLRICH und JARAUSCH (1956) hatten die Harnstoffkonzentration des Blasenurins, der in den letzten 30 min vor Totung der Versuchstiere gebildet worden war, gemessen und gefunden, daß diese genau so groß war, wie die Harnstoffkonzentration im Gewebswasser der Papillenspitze Wie war dies zu erklären? In *welche Richtung geht die Diffusion von Harnstoff* Aus den Schleifen in die Sammelrohre oder umgekehrt? Letztere Frage

wurde von KLÜMPER, ULLRICH und HILGER (1958) durch Katheterisierung der Sammelrohre geklart Der Harnstoff diffundiert aus den Sammelrohren in das Interstitium, und zwar zusammen

im Interstitium der Papillenspitze bei eiweißreich ernahrten Tieren niedriger, bei eiweißarm ernahrten Tieren jedoch gleich

nach dem aktiven Mechanismus, der zur beobachteten Anreicherung des NaCl fuhrt Der steile Anstieg der NaCl Konzentration im Gewebe der außeren Markzone lenkte die Aufmerksamkeit auf diese Zone Da die Tubuli dieser Zone der direkten Punktion jedoch

Innenseite, d h Coriumseite transportiert Gleichzeitig steigt der Sauerstoffverbrauch, und zwar in fester Korrelation pro 16 transportierter Na Ionen wird ein O_2 Molekul verbraucht Ähnlich verhalten sich die Zellen der äußeren Markzone Der Sauerstoffverbrauch an Gewebsschnitten der außeren Markzone steigt mit steigenden Natriumionenkonzentrationen im Inkubationsmedium an Analoge Untersuchungen mit anderen Kat- und Anionen, Messungen an anderen Geweben sowie Untersuchung der Wirkung verschiedener Gifte auf den atmungssteigernden Effekt von Natriumionen an Geweben der äußeren Markzone brachten weitere Hinweise, daß dort ein äußerst effektiver Transportmechanismus von Natriumionen lokalisiert ist

Ist ein Transport von NaCl Ionen vom Lumen der aufsteigenden dicken Schleifenschenkel ins Interstitium gerichtet, dann erklärt dies sowohl den Befund von WIRZ (1956), GOTTSCHALK und MYLLE (1959), daß der Urin am Beginn der distalen Tubuli stets

hoch sind und nicht allzusehr schwanken

Nachdem wir dadurch einige Hinweise auf den Sitz des aktiven *Natriumtransportmechanismus im Gegenstromsystem* haben, ist noch die Frage zu beantworten, auf welche Weise die endgultige Harnkonzentrierung in den Sammelrohren erfolgt

Die Untersuchungen, die zur Klärung dieser Fragen führten wurden zusammen mit HILGER und KLÜMPER durchgeführt Dabei wurden bei Goldhamstern vom Nierenbecken her zwei Polyathylenmikrokatheter verschieden tief in die Sammelrohre eingefuhrt und in jeder der so gewonnenen Urinproben Gefrierpunkt, Inulin Natrium und Kaliumkonzentrationen gemessen

In 34 Fallen wurde ein Anstieg der Inulinkonzentration im Mittel 1,5fach zwischen tiefer und oberflächlicher Entnahmestelle gemessen, in einer zweiten Serie bei Tieren, die stärker konzentrierten, war der Anstieg im Mittel dreifach Wir durfen folgern, *daß der Anstieg der Inulinkonzentrationen durch Wasserruckresorption bedingt ist* Demnach wurde in unseren Versuchen im Mittel $^1/_3$—$^2/_3$ des in den betreffenden Sammelrohrabschnitt ein fließenden Wassers ruckresorbiert

Wurde aus den Sammelrohren nur Wasser ruckresorbiert, so mußte der Anstieg des osmotischen Druckes genau so groß sein, wie der Anstieg der Inulinkonzentrationen Dies ist nicht der Fall Die osmotischen Drucke steigen viel weniger an Aus den vorliegenden Daten kann man berechnen, daß aus den Sammelrohren

konzentrationen gemessen worden waren, ergab, wie bereits erwahnt, daß hauptsachlich Harnstoff zusammen mit dem rückresorbierten Wasser die Sammelrohre verlaßt

Die Elektrolytveranderungen, die der Urin auf seiner Passage durch die Sammelrohre erfahrt seien nur kurz erwähnt, da sie hochstwahrscheinlich nur eine Bedeutung bei der Verdunnung, nicht jedoch bei der Harnkonzentrierung haben Die Kaliumionen konzentration in den Sammelrohren ist passiv, bedingt durch Wasserruckresorption Die Natriumionenkonzentrationen im Sam*melrohrurin sind am Übergang außerer innerer* Markzone relativ hoch d h in den Sammelrohren der außeren Markzone wird mehr Wasser als Natrium ruckresorbiert Im weiteren Verlauf sinken die Natriumionenkonzentrationen auf sehr niedrige Werte ab Die nahere Analyse ergibt, daß die Natriumionen in den Sammelrohren zum großten Teil gegen H^+ und NH_4^+-Ionen ausgetauscht werden [ULLRICH, HILGER, KLUMPER (1958), ULLRICH, EIGLER,

Pehling (1958)] Nur ein geringer Teil der Na Ionen wird zu sammen mit Chlor Ionen ruckresorbiert

[illegible]

ursprunglich einen Wassertransport von den absteigenden in die [illegible]

[illegible]

stimmt im wesentlichen damit uberein Berliner et al (1958) vertraten hingegen die Ansicht daß aus den dunnen Henleschen Schleifen uber deren ganze Lange NaCl ins Interstitium gepumpt wird so daß ein hypotoner Schleifeninhalt mit einer wasser impermeablen Wand an das hypertone Interstitium grenzt Dies wurde inzwischen durch die oben erwahnten Experimente von Gottschalk und Mylle (1959) daß der osmotische Druck von Schleifen und Sammelrohrinhalt an der Papillenspitze gleich sind widerlegt Lamdin (1959) glaubt ebenfalls daß auf der ganzen *Lange der dunnen Henleschen Schleifen NaCl ins Interstitium* gepumpt wird Ein Anstieg des osmotischen Druckes zur Schleifen spitze mußte dabei durch große Wasserpermeabilitat des abstei genden und geringe Wasserpermeabilitat des aufsteigenden Schleifenschenkels bedingt sein Da keinerlei struktureller Hinweis besteht ist es nicht sehr wahrscheinlich daß an der Spitze der Henleschen Schleifen ein Funktionsumschwung eintritt Das von uns vorgeschlagene Schema (Abb 2) deckt sich nicht mit allen Befunden und ist als eine Arbeitshypothese gedacht Der aktive Transport soll allein auf die dicken aufsteigenden Schleifenschenkel begrenzt sein Und zwar wird NaCl aus dem Lumen durch die für Wasser wenig permeable Wand ins Interstitium gepumpt Dadurch sinkt in diesem Abschnitt der osmotische Druck der Tubulus flussigkeit ab so daß schließlich eine hypotone Losung in die distalen Tubuli einfließt Durch das in das Interstitium gepumpte NaCl wird das Interstitium hyperton und Wasser lauft aus den absteigenden z T dunnen Schleifenschenkeln den Blutcapillaren und auch aus den Sammelrohren der außeren Markzone in das Interstitium Dadurch wird der Inhalt dieser Kanalchen konzen triert Zum Teil gelangt Natriumchlorid aus dem Interstitium in die absteigenden Blutcapillaren vielleicht auch in die absteigenden Henleschen Schleifen und die Sammelrohre In jedem Fall muß die Natriumkonzentration im Gewebe der äußeren Markzone zur

Papillenspitze steil ansteigen und die Natriumkonzentration des Sammelrohrinhaltes am Übergang äußerer zu innerer Markzone hoch sein Beides ist der Fall Das Wasser und das Kochsalz gelangen hochstwahrscheinlich aus dem Interstitium infolge des kolloid osmotischen Druckes des Plasma Eiweißes in die Blut gefaße die rindenwarts zur Nierenvene laufen

Der in der außeren Markzone hyperton gewordene Inhalt der absteigenden Henleschen und Capillarschleifen steht in der

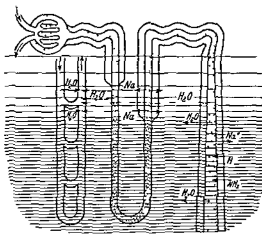


Abb 2 S hema der im Nierenmark ablaufenden Vorgange Querstriche = osmotischer Druck Punkte = Natriumionenkonzentrat on

inneren Markzone in osmotischem Austausch mit dem Intersti tium so daß der osmotische Druck im anliegenden Interstitium nur wenig von dem Kanalcheninhalt in gleicher Ebene abweicht Der osmotische Ausgleich zwischen diesen Gebilden und dem Sammelrohrinhalt scheint verzogert zu sein so daß auf der ganzen Sammelrohrstrecke der inneren Markzone ein Nettowasserfluß zum Interstitium hin besteht

Der Konzentrierungsgrad im Gegenstromsystem des Nieren marks ist abhangig 1 Von der Flussigkeitsmenge mit der das System von den proximalen und distalen Tubuli her beschickt wird Wird die aus dem proximalen Tubulus in die Schleifen ein fließende Flussigkeitsmenge groß so wird das Gegenstromsystem *uberfahren z B bei osmotischer Diurese* Im umgekehrten Fall bei Verkleinerung der in die Schleifen fließenden Flussigkeits menge durch experimentelle Verminderung des Glomerulusfiltrates

kann selbst bei einem Diabetes insipidus Tier konzentrierter Urin gebildet werden [BERLINER und DAVIDSON (1957)] 2 Der Konzentrierungsgrad ist weiterhin abhangig von der Starke der Natriumpumpe und von der Wasserpermeabilitat der Wände

zeigten daß durch Hypophysenextrakt an der Coriumseite der isolierten Froschhaut der Nettofluß von Wasser um 100—200% gesteigert werden kann ($^1/_{10}$ Ringersche Losung an der Außenseite und Ringersche Losung an der Innenseite) Den gleichen Effekt sahen LEAF ANDERSON und PAGE (1958) an der Harnblase von Kroten Auch der aktive Natriumtransport wurde von beiden Arbeitsgruppen nach Gabe von antidiuretischem Hormon verandert gefunden Wahrend die elektrosmotische Kraft fur den Natriumtransportmechanismus $E_{Na} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{M\ in}{M\ out}$ unverandert bleibt (R = Gaskonstante T = absol Temperatur z = Wertigkeit F = Faradaysche Zahl $M\ in$ und $M\ out$ ist der mit radioaktiven Isotopen gemessene Ein bzw Ausstrom des betreffenden Ions durch die Froschhaut) steigt der Nettofluß $M\ in - M\ out$ an d h der Widerstand fur die durchtretenden Natriumionen ist vermindert LEAF und ANDERSON (1958) haben an der Harnblase von Kroten das gleiche gesehen allerdings applizierten sie große Dosen (0 2—2 E) Oxytocin und Vasopressin

Auf die Niere ubertragen wurde das bedeuten daß bei Fehlen von antidiuretischem Hormon 1 bei gegebenen osmotischen Gradienten die Wasserpermeabilitat vermindert ist 2 der aktive Natriumtransport vermindert ist

Die Befunde von ULLRICH und JARAUSCH (1956) sprechen dafur daß bei Wasserdiurese das Interstitium des Nierenmarks nur leicht hyperton wird Dies konnte einmal auf verminderte Wasserpermeabilitat der proximalen Tubuli und der absteigenden Henleschen Schleifen zuruckzufuhren sein zum anderen auf Verminderung des aktiven Natriumtransportes in den aufsteigen den dicken Schleifenschenkeln Beide Effekte konnten — wie an der Froschhaut und an der Harnblase von Kroten — durch antidiuretisches Hormon erzeugt werden

Die Befunde von WIRZ (1956) zeigen daß die in den distalen Tubuli hypoton einfließende Tubulusflussigkeit bei Wasserdiurese in den distalen Tubuli und Sammelrohren hypoton bleibt vielmehr in den letzteren noch starker hypoton wird

Ein osmotischer Ausgleich mit dem *isotonen und im Mark* leicht hypertonen Interstitium findet nicht statt Der Schluß daß bei Wasserdiurese d h vermindertem oder fehlendem antidiureti schem Hormon die Wasserpermeabilitat der distalen Tubuli und der Sammelrohre herabgesetzt ist ist wohl berechtigt

In jungster Zeit teilten GINETZINSKY *et al (1958) mit* daß bei Vorhandensein von ADH Hyaluronidase im Urin ausgeschieden wird bei Fehlen des Hormons jedoch nicht Die Autoren glauben daß das antidiuretische Hormon die Aktivitat der Hyaluronidase beeinflußt und durch Veranderung der hyaluronidasehaltigen Kittsubstanz zwischen den Tubuluszellen die Wasserpermeabilitat variiert werden konne Das Vorhandensein von entsprechenden Mucoidsubstanzen in den Sammelrohrzellen wurde von MOVIS und LONGLEY (1955) und im Interstitium des Nierenmarks von PRETO PARVIS und FORNI (1954) beschrieben GINETZINSKY (1958) veroffentlichte histologische Bilder der Sammelrohrzellen bei Wasserdiurese und im Durstzustand und glaubt, daß durch die veranderte Metachromasie der Zwischenzellkittsubstanz seine Ansicht bestatigt wird

Zum Schluß sollten vielleicht um die Diskussion zu steuern die offenen Fragen zum Mechanismus der Harnverdunnung und Konzentrierung nochmals erwahnt werden

1 Aufklarung der quantitativen Seite oder genauer formu liert Wie verandern sich die Inulinkonzentrationen und Natrium konzentrationen in den Schleifen und in den distalen Tubuli ?

2 Direkter Nachweis des NaCl Transportes in den aufstei genden dicken Schleifenschenkeln womoglich mit der Ussingschen Kurzschlußmethode Untersuchung ob in den dunnen Schleifen schenkeln ein aktiver Ionentransport stattfindet

3 Untersuchungen uber die Flußrichtung des Harnstoffs Be sonders aufschlußreich scheinen dabei Untersuchungen an eiweiß [illegible] gesagt An welchen [illegible] Hormon an ? Ver andert es nur die Wasserpermeabilitat oder beeinflußt es auch den NaCl Transport ?

Zusammenfassung

Die Harnkonzentrierung geschieht mit Hilfe der Gegenstromanordnung die in den Henleschen Schleifen und Capillarschleifen des Nierenmarks [illegible]

isoton und im Mark sogar etwas hyperton ist

Die Schwierigkeiten der bisher mitgeteilten Hypothesen und die offenen Fragen werden diskutiert

Summary

Résumé

de l anse reste hypotonique dans son trajet distal au travers des tubes contournés et des tubes collecteurs malgré que le liquide interstitiel autour des tubuli soit isotonique dans l écorce rénale et même légèrement hypertonique dans la médullaire

Les questions posées par les hypothèses faites jusqu à présent et les d fficultés qu elles soulèvent sont discutées en détail

Literatur

Berliner R W N G Levinsky D G Davidson and M Eden Amer J Med 21 730 (1958) — Berliner R W and D G Davidson J Clin Invest 36 1516 (1957)

Emery E W A H Gowenlock A G Riddell and D A K Black Clin Sc 18 205 (1959)

GINETZINSKY, A G, and L N IVANOVA Dokl Akad Nauk SSSR

196, 927 (1959) — GUINNEBAULT, M, and F MOREL C R Acad Sci (Paris) 244, 2741 (1957)

HARGITAY, B, u W KUHN Z Elektrochem Chemie 55, 539 (1951) — HILGER, H H J D KLUMPER u K J ULLRICH Pflugers Arch Physiol 267, 218 (1958)

KIRSCHNER, L B J comp cell Physiol 45, 61 (1955) — KLUMPER J D, K J ULLRICH u H H HILDER Pflugers Arch Physiol 267 238 (1958) — KOEFOED JOHNSEN, V, u H H USSING Acta physiol Scand 28, 60 (1953)

LAMDIN, E A M A Arch Int Med 103, 148/644 (1959) — LEAF, A

LING Pflugers Arch Physiol ULLRICH, K J, H HILGER u D J KLUMPER Pflugers Arch Physiol 267, 244 (1958) — ULLRICH, K J, F W EIGLER u G PEHLING Pflugers Arch Physiol 267 491 (1958)

WIRZ H, B HARGITAY u W KUHN Helvet physiol pharmacol acta 9, 196 (1951) — WIRZ, H Helvet physiol pharmacol acta 11, 20 (1953) — WIRZ, H Helvet physiol pharmacol acta 14 353 (1956)

ZEHRAN, K Acta physiol Scand 36, 300 (1956)

Diskussion

PITTS: How far into the collecting ducts, that is how close to the distal tubule can you get your microcatheter?

ULLRICH: We can get to a maximum distance of 4 7 mm from the tip of the papilla

PITTS: I see, and you cannot get a catheter into the outer medullary region?

ULLRICH: We can push our catheters perhaps 1 mm into the outer medullary region So there are still 2 mm lacking to reach the end of the distal tubules

PITTS. Is the active process concentrating the urine localized in the outer medullary zone only?

mechanism. But it may contribute to the sodium concentration in the tissue of the inner medullary region. I may emphasize that this is a working hypothesis which must and could be proved by experiments.

Question: Up to what point of the distal tubule is there a relative impermeability for water?

ULLRICH: From the findings of WIRZ, GOTTSCHALK and MYLLE that the tubular fluid is hypotonic at the beginning of the distal tubule it was concluded that the thick ascending limb is relatively impermeable for water, of course not absolutely.

Ch. R. FRIEDBERG: Well, must the resorption of water not extend into the collecting tubules if you have such a high concentration of sodium there?

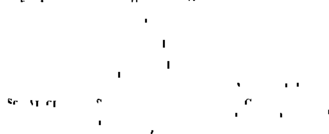
ULLRICH: No, during the excretion of a hypotonic urine the collecting ducts within the outer medullary region must be highly permeable to water whilst the sodium ions remain in the lumen.



ULLRICH: In the outer medullary region the counter current system acts like a multiplier system and in the inner medullary region like a counter current diffusion system. The biological value of the counter current is that solutes which are transported actively drag out water passively from the tubular fluid flowing in the opposite direction.

REUBI: Ich verstehe einfach nicht, daß die definitive Urin-Konzentrierung hauptsächlich im *äußeren* Teil der Medulla erfolgt, obschon die stärkste osmolare Konzentration in den Capillaren und im Interstitium der *Papille* herrscht.

ULLRICH: Ich glaube, daß unsere bisherigen Ergebnisse nicht ganz



PITTS: Yes, but after all, transport of sodium undoubtedly occurs at the cell membrane. It is not dependent on the thickness of the cell, is it? Is there any necessary correlation between the thickness of a cell and its

GINETZINSKY A G and L N IVANOVA Dokl Akad Nauk SSSR
VA
ure
nce
iol
ɔci

ch

28 60 (1953)
LAMDIN E A M A Arch Int Med 103 148/644 (1959) — LEAF A. J ANDERSON and L P PAGE J gen Physiol 41 657 (1958) — LINDERHOLM H Acta physiol scand 31 36 (1954)
MONIS B and J P LONGLEY Nature (London) 182 1218 (1955)
PRETO PARVIS V e S FORNI Riv istochim norm e pat 1 35 (1954)

JARAUSCH Pflugers
K H JARAUSCH
K J u G PEH
ULLRICH K J H
H HILGER u D J KLUMPER Pflugers Arch Physiol 267 244 (1958) — ULLRICH K J F W EIGLER u G PEHLING Pflugers Arch Physiol 267 491 (1958)
WIRZ H B HARGITAY u W KUHN Helvet physiol pharmacol acta 9 196 (1951) — WIRZ H Helvet physiol pharmacol acta 11 20 (1953) — WIRZ H Helvet physiol pharmacol acta 14 353 (1956)
ZPHRAN K Acta physiol Scand 36 300 (1956)

Diskussion

PITTS How far into the collecting ducts that is how close to the distal tubule can you get your microcatheter?

ULLRICH We can get to a maximum distance of 4 7 mm from the tip of the papilla

PITTS I see and you cannot get a catheter into the outer medullary region?

ULLRICH We can push our catheters perhaps 1 mm into the outer medullary region So there are still 2 mm lacking to reach the end of the distal tubules

PITTS Is the active process concentrating the urine I calized in the outer medullary zone only?

ULLRICH I suppose that the only active process concentrating the urine in the counter current system is an outward sodium transport restricted to the thick ascending limb of HENLE In my opinion it is not necessary to postulate an additional transport in the limb or in the collecting ducts The outward sodium transport observed in the colle ting duct — *mainly in* exchange against H^+ — seems to be independent of the concentrating

mechanism But it may contribute to the sodium concentration in the tissue of the inner medullary region I may emphasize that this is a working hypothesis which must and could be proved by experiments

Question Up to what point of the distal tubule is there a relative impermeability for water?

ULLRICH From the findings of WIRZ GOTTSCHALK and MYLLE that the tubular fluid is hypotonic at the beginning of the distal tubule it was concluded that the thick ascending limb is relatively impermeable for water of course not absolutely

Ch K FRIEDBERG Well must the resorption of water not extend into the collecting tubules if you have such a high concentration of sodium there?

ULLRICH No during the excretion of a hypotonic urine the collecting ducts within the outer medullary region must be highly permeable to water whilst the sodium ions remain in the lumen

[illegible]

a water diffusion in the outer zone of the medulla with a counter current mechanism operating chiefly in the inner zone

ULLRICH In the outer medullary region the counter current system acts like a multiplier system and in the inner medullary region like a counter current diffusion system The biological value of the counter current is that solutes which are transported actively drag out water passively from the tubular fluid flowing in the opposite direction

REUBI Ich verstehe einfach nicht daß die definitive Urin Konzentrierung hauptsachlich im *außeren* Teil der Medulla erfolgt obschon die starkste osmolare Konzentration in den Capillaren und im Interstitium der *Papille* herrscht

ULLRICH Ich glaube daß unsere bisherigen Ergebnisse nicht ganz [illegible]

etwas höher ist als der des Endurins Im ubrigen scheinen die Tubuli in der inneren Markzone fur die Harnkonzentrierung nicht so wichtig zu sein da es eine Reihe von Saugern gibt die gar keine innere Markzone haben

SCHWIEGK Was Sie sagen erscheint auch auf Grund histologischer Befunde gut verständlich Das dunne Epithel der Henleschen Schleife hat ja bekanntlich große Poren die einen Wasseraustritt sehr begunstigen wahrend sich von den dickeren Zellen des aufsteigenden Schenkels z B eine Befähigung zum aktiven Natriumtransport gut vorstellen läßt

PITTS Yes but after all transport of sodium undoubtedly occurs at the cell membrane It is not dependent on the thickness of the cell is it? Is there any necessary correlation between the thickness of a cell and its

capacity to transport sodium? Ion transport is a property of the membrane rather than of the cell thickness

ULLRICH I think that there is perhaps a correlation between tubular wall thickness and water permeability Electron microscopic pictures have shown that in the thin limbs there are microbarrels within the wall There seems to be very little hindrance for diffusion of water molecules here

Frage *Wie kann das Wasser aus dem unteren Teil* der *Henleschen* Schleife herauskommen? Wie stimmt das uberein mit den Versuchen wonach bei Verabreichung von Wasser das mit Tritium markiert ist uberhaupt keine Radioaktivitat in der Medulla zu finden ist?

der Papille nachweisen konnen

das nicht ausreichen?

WIRZ After all I believe that something is true about the count[illegible] current system but I cannot claim to understand it completely

[illegible] ment th[illegible] n the first paper of HARGITA[illegible]

assumed that the water transport in the kidney was due to hydrosta[illegible] forces as in the model HARGITAY and KUHN have calculated that hydr[illegible] static pressures which might be available in the kidney would never [illegible] large enough to account for the high osmotic pressures found in uri[illegible] during antidiuresis

Our present concept is that the primary force consists in an acti[illegible] sodium transport out of the ascending and into the descending limb So [illegible]

Dr ULLRICH has pointed out the mammalian kidney is able to produce a

You have very rightly made a sharp distinction between an *active* counter current multiplier system and a *passive* exchanger Only the active system is able to produce an increase in osmotic pressure whereas the exchanger can only preserve a gradient which already exists What if you assume an active mechanism only in the outer zone do you think is the function of the thin loop of the inner zone of the medulla?

ULLRICH The function of the thin loops in the inner medullary region is possibly one of counter current diffusion especially for urea

WIRZ Then you are forced to assume that no further increase of osmotic pressure takes place in the total of the inner zone?

ULLRICH Yes This is right

WIRZ And on what experimental facts do you base the assumption that the osmotic pressure does not increase?

ULLRICH 1 We have seen that the osmotic pressure within the collecting duct fluid rises very little within the inner medullary region of the golden hamster

2 Also in dogs the sodium chloride and urea concentration increase but little in the tissue of the inner medulla whilst the increase in the outer medulla is very steep

3 With the *Opie* method we have seen in dogs shortly after administration of ADH a steep increase of cell osmotic pressure within the outer medulla but very little change in the inner medulla

WIRZ Well but there is an increase

PITTS There is a straight line relationship as a matter of fact in the slide you showed of Dr WIRZ's data

WIRZ In the microcryoscopy which is not a very good method it looks like being a straight line from the cortico medullary junction to the tip of the papilla or a little before the tip of the papilla And in your experiments using the *Opie* method you have quite a good increase of osmotic pressure in the inner zone as well Maybe this is not quite the case with regard to sodium but again with urea you have found a very steep increase of concentration in the inner zone

There might be another possibility for the explanation of a further osmotic increase in the inner zone namely the assumption of an active part played by the collecting ducts. This however would require an active water transport

We agreed however that an active transport of water was very unlikely for several reasons

CH K FRIEDBERG I understood that the reason the urine becomes

centrated If the resorption of urea is secondary to that of water what makes the concentrated urine in the absence of a high concentration of interstitial medullary sodium? It would seem that under these circumstances there must first be a high concentration of medullary urea for water to be resorbed

nulin presumably because the interstitial tissue had an increasing con en nduced e basis r such water tissue

ULLRICH And then you must postulate an active urea transport

CH K FRIEDBERG No there is no evidence for that but the mechanism for urea transport remains unclear under the circumstances mentioned

SCH
m nder
N eren
D be

grund tritt

tragen d e hier zur D sk ssion stehen

Zu der Bemerkung von Herrn S HWIEGK uber die Wirkungen des Vasopressins Wirkungen des Vasopressins auf den Natrium

3 Von der Wasserpermeab l tat der Tubuli

Tritt an irgen leiner Stelle eine Veranderung ein so zeigt s
d r Einschränk ng d r K nzentrationsfäh gkeit

Ullrich Bei unseren Untersuchungen uber die Ammoniumsekretion lagen die Mikrokatheter in den Sammelrohren 1—2 und 4—5 mm von der Papillenspitze entfernt d h bis zur Mitte der außeren Markzone Dabei sahen wir bei einem bis zu dreifachen Anstieg der Inulinkonzentration einen elffachen Anstieg der Ammoniumkonzentrationen Unsere Befunde sprechen dafur daß in dem erfaßten Sammelrohrabschnitt der großte Teil der im

wie Herr Richterich zusammen mit Deaborn und Goldstein biochemisch nachgewiesen hat in der inneren Markzone vorhanden

Reubi In der Papillenspitze sind fast keine solchen Zellen vorhanden so viel ich weiß

Pitts Could I have just one last question? If the thin segment of the loop of Henle is actually subserving no role other than passive exchange why was it ever developed? What is it doing?

Ullrich I think that the reason for this is the separation of water *from the urea*

Hess Ich möchte auf die Lokalisation dieser dunklen Schaltzellen

des Sammelrohres und auch in der außeren Medulla jedoch ... der inneren Medulla

Wirz Ist es beim Goldhamster auch so?

Hess Die Verteilung der dunklen Zellen ist im Prinzip die gleiche wie bei der Ratte Sie finden sich in der außeren Medulla und in corticalen Abschnitten des Sammelrohrs

Wirz Und in der Innenzone nicht?

Hess Nicht

*Ullrich Ja nun ist aber die Glutaminase I in der Innenzone ge*funden worden

Richterich Wir haben die Verteilung der ammoniakproduzierenden Glutaminase I in verschiedenen Abschnitten der Niere (Rinde außeres

vorkommen

[1] Amer J Med 24 661 (1958)

Klinik der Harnkonzentrierung und -verdünnung*

Von

E. Buchborn

I

In der Klinik werden die konzentrativen Nierenleistungen und ihre Defekte bisher im wesentlichen unter qualitativen Aspekten

Abhängigkeit von extrarenalen Einflüssen heute meist verzichtet (Lit s b Bock und Krecke 1957)

Einschränkungen der konzentrativen Nierenfunktion finden sich als Hypo oder Isosthenurie (v Korányi 1898) bei zahlreichen Nephropathien so u a bei akuten und chronischen Niereninsuffizienzen bei verschiedenen distal tubulären Syndromen im Verlauf interstitieller und chronischer Pyelonephritiden aber auch bei hypercalcämischen Zuständen und hypokaliämischen Alkalosen sowie bei der experimentellen osmotischen Diurese. Das völlige Fehlen eines Konzentrationsvermögens die Asthenurie, charakterisiert vor allem den zentralen und den nephrogenen Diabetes insipidus

Die Hypo und Isosthenurie wurden dabei lange Zeit durch eine Schädigung oder Insuffizienz der distalen Tubuluszellen erklärt zumal diese häufig auch morphologisch erhebliche Veränderungen aufwiesen

gung blieb (Bradford 1899 Mark 1925 1928 Hayman u Mitarb 1939 Platt Roscoe u Smith 1952) Hierbei führte nämlich die numerische Verringerung funktionstüchtiger Glome

* Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt

so eine osmotische Mehrbeladung des zugehorigen Nephrons Ebenso wie bei der experimentellen osmotischen Diurese gelangt damit ein erhohtes isotonisches Flussigkeitsquantum in das distale Nephron Da dessen maximales Konzentrationsvermogen wie noch zu zeigen sein wird nicht durch eine maximale osmotische Harnkonzentration sondern durch ein maximal ruckresorbiertes Flussigkeitszeit*volumen* charakterisiert ist kann die vermehrt in das distale Nephron einstromende Flussigkeit selbst bei normaler Konzentrationsleistung nur relativ weniger eingeengt werden als bei intakter Niere mit normaler Filtratgroße Die Isosthenurie der fortgeschrittenen destruktiven Nephropathien (Schrumpfnieren) ist also eine osmotische Diurese in den ubrig *gebliebenen Einzelnephren Und die Einschrankung des Konzen* trationsvermogens in Form von Hypo oder Isosthenurie wie wir sie im Durstversuch diagnostizieren gibt deshalb keinen verwertbaren Hinweis auf eine separate Funktionsstorung der konzentrierenden Mechanismen im distalen Nephron

Schon hier sei darauf hingewiesen daß auch alle Diuretica letztlich dadurch wirken daß sie — abgesehen von einem zusatzlichen Effekt der Carboanhydrasehemmer auf die distalen Elektrolytaustauschvorgange — uberwiegend im proximalen Tubulus die Natriumruckresorption hemmen und damit zu vermehrtem Einstrom isotonischer Flussigkeit in das distale Nephron fuhren Hierdurch wird die Kapazitat der dortigen Austauschmechanismen fur Elektrolyte und die Kapazitat der Wasserkonservierung uberschritten und es resultiert in Analogie zur glomerular entstandenen osmotischen Diurese bei chronischen Nephritiden oder nach hypertonischen Infusionen aber tubular ausgelost eine gesteigerte Elektrolyt und Wasserausscheidung

II

Nun erfolgt die Beurteilung aller tubularen Leistungsmaxima (*Tm*) in der Dimension eines maximal pro Minute dem Tubulus entnommenen oder ihm zugefugten *Quantums* wie z B fur Glucose (Tm_G) oder Paraaminohippursaure (Tm_{PAH}) Um also von der qualitativ deskriptiven zu einer quantitativen Betrachtungsweise der konzentrativen Nierenleistungen zu gelangen mussen wir deren Kapazitat ebenfalls in der Dimension eines

Quantums, d. h. eines Flüssigkeitsvolumens definieren. Es bedarf deshalb für die Beurteilung der Harnkonzentrierung der Kenntnis jener (osmotisch freien) Wassermenge, welche aus dem isotonischen Tubulusharn im Überschuß zu Harnfixa maximal pro Minute

maximal pro Minute osmotisch freigesetzt wird und dadurch zur Hypotonizität des Endharns führt.

Die Voraussetzungen für eine solche quantitative Betrachtungsweise stammen von WESSON und ANSLOW (1952). Sie gingen davon aus, daß die Tubulusflüssigkeit immer isotonisch aus dem proximalen Tubulus in das distale Nephron eintritt (WALKER u. Mitarb. 1941, WIRZ 1956). Hiervon leiten sich nun folgende einfache Überlegungen ab: Wird die Tubulusflüssigkeit beim weiteren Durchgang durch das distale Nephron von den konzentrierenden Mechanismen in ihrer osmotischen Konzentration nicht modifiziert, dann wird ein isotonischer Endharn ausgeschieden. Dieses Harnvolumen, in dem also die gleichzeitig eliminierten Harnfixa isotonisch gelöst sind, wird nach WESSON (1952) als „osmolare Clearance" C_{osm} bzw. von J. FREY (1952) als „Clearance der Harnfixasumme" C_{Σ} und von BRODSKY (1952) als „water economy" H_2O_{ec} bezeichnet.

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \cdot V}{P_{osm}}$$

Nun ist aber der Endharn in der Regel nicht isotonisch, d. h. osmolare Clearance und Harnzeitvolumen (V) sind nicht gleich groß. Wird der Harn im distalen Nephron durch eine Rückresorption von Elektrolyten im Überschuß zu Wasser verdünnt, dann enthält der Endharn virtuell neben dem Volumen, in welchem die Harnfixa isoton gelöst sind (C_{osm}), noch einen weiteren Volumenanteil an osmotisch freiem Wasser, der als „Clearance des freien Wassers" bezeichnet wird (C_{H_2O}). Das ausgeschiedene hypotone Harnzeitvolumen ist demnach die algebraische Summe aus C_{osm} und C_{H_2O}:

$$V = C_{H_2O} + C_{osm} \quad \text{und} \quad C_{H_2O} = V - C_{osm}$$

Wird der Harn aber im distalen Nephron konzentriert, dann muß ihm hier umgekehrt Wasser im Überschuß zu Harnfixa entnommen worden sein ($T^c_{H_2O}$). Dieses aus der isotonischen Tubulusflüssigkeit entnommene Wasservolumen fehlt also an der Flüssigkeitsmenge

in der die ausgeschiedenen Harnfixa vor Beginn der Konzentrierung ursprunglich isotonisch gelöst waren, d h der osmolaren Clearance

$$V = C_{osm} - T^{c}_{H_2O} \quad \text{und} \quad T^{c}_{H_2O} = C_{osm} - V$$

Diese Berechnungsweise bietet nun die Moglichkeit, die Nettowasserbewegungen im distalen Nephron unabhängig von den ebenfalls dort ablaufenden Austausch-, Sekretions- und Ruckresorptionsvorgangen fur Elektrolyte aus den Meßwerten fur C_{osm} und V quantitativ in der Dimension von Volumina zu bestimmen

III.

Die Befunde der direkten Mikropunktion bzw Katheterisierung aus dem distalen Nephron (WIRZ, 1955, 1956, GOTTSCHALK, 1958, ULLRICH 1955, 1957 1958) haben in Bestätigung mehr indirekter Schlußfolgerungen aus Beobachtungen bei osmotischer Diurese (WESSON u ANSLOW 1952, LADD, 1952, BRODSKY u RAPOPORT, 1951, BRODSKY 1952) gezeigt, daß die osmotische Harnkonzentration nicht kontinuierlich und linear entlang dem distalen Tubulus variiert wird wie man bisher annahm, sondern in Funktion und Lokalisation drei verschiedene Phasen voneinander abgetrennt werden mussen (Tab 1)

Tabelle 1 *Konzentrative Nierenleistungen bei Hydropenie*

Phase	Lokalisation	Elektrolyt Wasserbewegung	Resultat	ADH
I	aufsteigender dicker Schenkel, Henle Schleife	Na(Cl) Reabsorption im Überschuß zu Wasser	Hypotonizitat	∅
II	Distaler Tubulus	H_2O Ruckdiffusion im Überschuß zu Na(Cl)	Isotonizität	+
III	Sammelrohre		Hypertonizitat	?

Es erhebt sich damit die Frage, ob die tierexperimentellen Ergebnisse der Tubuluspunktionen mit den klinischen Befunden beim Menschen in Übereinstimmung stehen Hierzu wäre zu [illegible]

[illegible]

Und zwar deshalb, weil auch der durch das Haarnadelgegenstromsystem der Henleschen Schleife im Nierenmark hypertonisch

aufgebaute Natriumpool, welcher ja die Wasserrückdiffusion entlang eines osmotischen Gradienten aus den Sammelrohren erst ermöglicht, begrenzt ist durch 1. das Ausmaß der im aufsteigenden Schleifenschenkel ablaufenden Natriumrückresorption und 2. durch den Natriumabtransport mit dem Markkreislauf.

Daß nun tatsächlich beim Menschen die in Phase III aus den Sammelrohren in das Nierenmark zurückdiffundierende Wassermenge bei maximaler Beladung des distalen Nephrons durch eine osmotische Diurese (12,5 % Mannitolinfusion) ein solches Maximum hat, wurde etwa gleichzeitig mit der Entdeckung des Haarnadelgegenstromsystems wahrscheinlich gemacht (BRODSKY, 1952; WESSON u. ANSLOW, 1952; ZAK, BRUN u. SMITH, 1954). Und zwar ergab sich übereinstimmend mit eigenen Untersuchungen gemeinsam mit ANASTASAKIS und EDEL (1959) beim Gesunden als maximaler Wert für die Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren in das Nierenmark 4,7 ml/min/1,73 m², das sind 5,5% des gleichzeitig gemessenen Glomerulusfiltrats. Trotz interindividueller Schwankungen bleibt dieser Wert nach Erreichen des Maximums ($Tm^c_{H_2O}$) von der Diuresegröße unabhängig konstant, so daß ein streng isotonischer Diuresezuwachs resultiert. Die Konstanz der Meßwerte bei der Einzelperson zeigt, daß auch die im Nierenmark hypertonisch gespeicherte Natriummenge während der Untersuchung konstant bleibt. Der isotonische Diuresezuwachs nach Erreichen des Rückdiffusionsmaximums bedeutet einfach, daß die mit weiterer Diuresesteigerung isotonisch aus dem distalen Tubulus (Phase II) in die Sammelrohre eintretende Flüssigkeit diese osmotisch unverändert von weiteren Nettowasserbewegungen durchströmt. Das Erreichen eines Maximums für die Wasserrückdiffusion und die ihm zugrundeliegende Limitierung des medullären Natriumpools ist somit auch die Ursache dafür, daß mit steigender osmotischer Diurese die osmotische Harnkonzentration asymptotisch zur Plasmaisotonie abfällt, wie zuerst E. FREY (1906) zeigte und wie sich unmittelbar aus folgender Umformung ablesen läßt:

$$T^c_{H_2O} = \frac{U_{osm} \cdot V}{P_{osm}} - V$$

$$\frac{U_{osm}}{P_{osm}} = 1 + \frac{T^c_{H_2O}}{V}$$

IV.

Mittels Bestimmung der maximalen Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren läßt sich während einer osmotischen Diurese

in der die ausgeschiedenen Harnfixa vor Beginn der Konzentrierung ursprunglich isotonisch gelöst waren, d h der osmolaren Clearance

$$V = C_{osm} - T^{c}_{H_2O} \quad \text{und} \quad T^{c}_{H_2O} = C_{osm} - V$$

Diese Berechnungsweise bietet nun die Möglichkeit, die Nettowasserbewegungen im distalen Nephron unabhängig von den ebenfalls dort ablaufenden Austausch, Sekretions und Ruckresorptionsvorgangen fur Elektrolyte aus den Meßwerten für C_{osm} und V quantitativ in der Dimension von Volumina zu bestimmen

III.

Die Befunde der direkten Mikropunktion bzw. Katheterisierung aus dem distalen Nephron (Wirz, 1955, 1956, Gottschalk, 1958, Ullrich, 1955, 1957 1958) haben in Bestätigung mehr indirekter Schlußfolgerungen aus Beobachtungen bei osmotischer Diurese (Wesson u Anslow, 1952, Ladd, 1952, Brodsky u Rapoport, 1951, Brodsky, 1952) gezeigt, daß die osmotische Harnkonzentration nicht kontinuierlich und linear entlang dem distalen Tubulus variiert wird, wie man bisher annahm, sondern in Funktion und Lokalisation drei verschiedene Phasen voneinander abgetrennt werden mussen (Tab 1)

Tabelle 1 *Konzentrative Nierenleistungen bei Hydropenie*

Phase	Lokalisation	Elektrolyt Wasserbewegung	Resultat	ADH
I	aufsteigender dicker Schenkel, Henle-Schleife	Na(Cl) Reabsorption im Überschuß zu Wasser	Hypotonizität	ø
II	Distaler Tubulus	H_2O Ruckdiffusion im Überschuß zu Na(Cl)	Isotonizität	+
III	Sammelrohre		Hypertonizitat	?

Es erhebt sich damit die Frage, ob die tierexperimentellen Ergebnisse der Tubuluspunktionen mit den klinischen Befunden beim Menschen in Übereinstimmung stehen Hierzu wäre zu fordern, daß die terminale, zur Hypertonizität führende Phase III der Harnkonzentrierung in den Sammelrohren durch ein maximal pro Minute in das hypertonische Nierenmark hinein zurück diffundierendes, osmotisch freies Wasservolumen limitiert ist Und zwar deshalb, weil auch der durch das Haarnadelgegenstromsystem der Henleschen Schleife im Nierenmark hypertonisch

aufgebaute Natriumpool, welcher ja die Wasserrückdiffusion entlang eines osmotischen Gradienten aus den Sammelrohren erst ermöglicht, begrenzt ist durch 1. das Ausmaß der im aufsteigenden Schleifenschenkel ablaufenden Natriumrückresorption und 2. durch den Natriumabtransport mit dem Markkreislauf.

Daß nun tatsächlich beim Menschen die in Phase III aus den Sammelrohren in das Nierenmark zurückdiffundierende Wassermenge bei maximaler Beladung des distalen Nephrons durch eine osmotische Diurese (12,5% Mannitolinfusion) ein solches Maximum hat, wurde etwa gleichzeitig mit der Entdeckung des Haarnadelgegenstromsystems wahrscheinlich gemacht (BRODSKY 1952, WESSON u. ANSLOW 1952, ZAK, BRUN u. SMITH 1954). Und zwar ergab sich übereinstimmend mit eigenen Untersuchungen gemeinsam mit ANASTASAKIS und EDEL (1959) beim Gesunden als maximaler Wert für die Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren in das Nierenmark 4–7 ml/min/1,73 m², das sind 5,5% des gleichzeitig gemessenen Glomerulusfiltrats. Trotz interindividueller Schwankungen bleibt dieser Wert nach Erreichen des Maximums ($Tm^c_{H_2O}$) von der Diuresegröße unabhängig konstant, so daß ein streng isotonischer Diuresezuwachs resultiert. Die Konstanz der Meßwerte bei der Einzelperson zeigt, daß auch die im Nierenmark hypertonisch gespeicherte Natriummenge während der Untersuchung konstant bleibt. Der isotonische Diuresezuwachs nach Erreichen des Rückdiffusionsmaximums bedeutet einfach, daß die mit weiterer Diuresesteigerung isotonisch aus dem distalen Tubulus (Phase II) in die Sammelrohre eintretende Flüssigkeit diese osmotisch unverändert von weiteren Nettowasserbewegungen durchströmt. Das Erreichen eines Maximums für die Wasserrückdiffusion und die ihm zugrundeliegende Limitierung des medullären Natriumpools ist somit auch die Ursache dafür, daß mit steigender osmotischer Diurese die osmotische Harnkonzentration asymptotisch zur Plasmaisotonie abfällt, wie zuerst E. FREY (1906) zeigte und wie sich unmittelbar aus folgender Umformung ablesen läßt:

$$T_{H_2O} \quad \frac{L_{osm}}{P_{osm}} \quad 1$$

$$\frac{L_{osm}}{I_{osm}} \quad 1 + \frac{T^c_{H_2O}}{1}$$

11

Mittels Bestimmung der maximalen Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren läßt sich während einer osmotischen Diurese

nun auch die Funktionseinschrankung der terminalen Harn konzentrierung (Phase III) bei *den verschiedensten Nephropa* thien quantifizieren und mit den ubrigen Nierenfunktionsgroßen in Beziehung setzen wie dies zuerst an einigen Fallen von BALD WIN BERMAN HEINEMANN und SMITH (1955) gezeigt wurde Dabei fanden wir diese maximale Wasserruckdiffusion in den meisten Fallen mit fortschreitendem Parenchymuntergang im Gegensatz zu den Beobachtungen von BALDWIN u Mitarb relativ starker reduziert als das Glomerulusfiltrat Das weist auf den morphologischen Befund einer uberwiegend an den Glomeruli *und* am proximalen *Tubulus* nachweisbaren Hypertrophie der ubriggebliebenen Funktionseinheiten hin (OLIVER 1950) De hierdurch erheblich gesteigerte Filtratgroße im Einzelnephron laßt die Kapazitat der distalen Konzentrierungsmechanismen

Phase II Storung mit volligem Ausfall des Adiuretineffektes auf den distalen Tubulus contortus bietet ja der zentrale und ebenso der hereditare nephrogene Diabetes insipidus Wegen der fehlenden Adiuretinwirkung wird im distalen Tubulus bei osmotischer *Diurese dann nicht wie sonst die Isotonie wieder hergestellt* sondern es tritt mit wachsender Diuresegeschwindigkeit ein immer großeres hypotonisches Flussigkeitsvolumen in die Sammelrohre ein Selbst wenn dort die passive Wasserruckdiffusion in das

schwachung der Adiuretinwirkung auf die Phase II der Harn konzentrierung im distalen Tubulus charakteristisch Er fand *sich nicht nur beim Diabetes insipidus sondern weiterhin auch* bei zahlreichen jedoch nicht allen Patienten mit chronischer Pyelo nephritis und bei allen bisher von uns untersuchten malignen Sklerosen die demnach eine echte tubulare Funktionsstorung mit Refraktaritat gegen ADH aufweisen Der hypotonische Diu resezuwachs bewirkt daß sich die Harnkonzentration bei osmo tischer Diurese nicht
nahert sondern auf
tische Diurese nach
lichkeit auch *isolierte Storungen der Phase II d h also eine* Re fraktaritat des distalen Tubulus gegenuber Adiuretin von anderen

nicht adiuretinbedingten Einschränkungen des Konzentrationsvermögens abzugrenzen, was mit dem einfachen Durstversuch nicht möglich war.

V.

Auf die Bedeutung der Nierendurchblutung für die Diurese wurde bereits von Herrn OCHWADT eingegangen. Die entscheidende Voraussetzung für das Funktionieren des Haarnadelgegenstromprinzips ist ja eine sehr geringe Durchblutung des Nierenmarks,

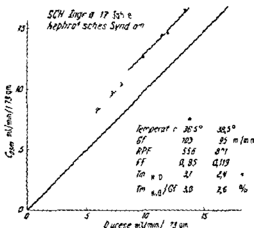


Abb. 1. Verringerung der maximalen Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren ($Tm^c_{H_2O}$) infolge erhöhter Nieren(mark)durchblutung bei Fieber nach Pyrifer. — Patientin mit nephrotischem Syndrom

da nur so eine hypertonische Natriumanreicherung im Gewebe aufrechterhalten werden kann, ohne daß das Natrium sofort mit dem Blut abtransportiert wird.

Eine Steigerung der Nierenmarkdurchblutung mußte dagegen zum beschleunigten Natriumabtransport und damit zur Reduzierung des medullären Natriumpools führen. Da dessen Größe ausschlaggebend für die maximale Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren ist, wie wir vorhin sahen, mußte diese im Gefolge einer veränderten Nieren(mark)durchblutung ebenfalls abnehmen. Dies läßt sich tatsächlich an einigen Beispielen wahrscheinlich machen. Im Fieber nach Pyrifer nimmt die Nierendurchblutung erheblich zu, die maximal pro Minute aus den Sammelrohren heraus diffundierende Wassermenge ($Tm^c_{H_2O}$) wird jedoch bei gleichbleibendem Glomerulusfiltrat signifikant weniger (Abb. 1). Eine

Beteiligung der Markdurchblutung an der vorubergehend gestei gerten Gesamtdurchblutung reduziert offenbar infolge akut erhohten Natriumabtransports die Menge des Natriumspeichers im Mark der das Ausmaß der terminalen Harnkonzentrierung bestimmt Die auf eine Herabsetzung der tubularen ADH Empfindlichkeit zuruckgefuhrte Einschrankung des maximalen Konzentrationsvermogens nach Pyrogenen bzw im Fieber wie sie von Brandt u Mitarb (1955) beobachtet wurde und analog auch

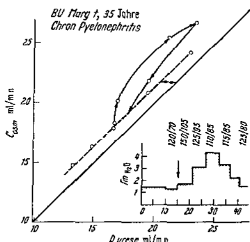


Abb 2 Akute Zunahme der maximalen Wasserrückdiffusion in Phase III ($T^c_{H_2O}$) im Rahmen einer generalisierten Vasokonstriktion nach rascher vasopressorischer Adiuretininjektion (1 5 E i v) mit konstantem Glomerulusfiltrat und reduziertem Nierenplasmastrom

bei der Hyperthyreose mit ihrer verkurzten Kreislaufzeit vorkommt

und Kollaps in der Regel gleichsinnig Das Glomerulusfiltrat erfahrt keine signifikanten Anderungen durch die Vasokonstriktion dagegen nimmt die passive Wasserruckdiffusion aus den Sammelrohren vorubergehend um mehr als das Doppelte zu (Abb 2) Es muß also durch die Vasokonstriktion zu einer Vergroßerung der im Mark angereicherten Natriummenge gekommen

sein, was auf eine vorübergehende Herabsetzung der Markdurchblutung und damit des zirkulatorischen Natriumabtransportes hinweist. Weniger ausgeprägt wurden ähnliche Beobachtungen bei niedrigeren, also weniger vasokonstriktorisch wirksamen Adiuretindosen auch von ZAK, BRUN u. SMITH (1954) beschrieben. Alle diese Befunde unterstreichen, daß die osmotische Konzentration des Endharns nicht nur von endokrinen Einflüssen des antidiuretischen Hormons bestimmt wird, sondern daß vor allem die terminale Harnkonzentrierung in den Sammelrohren von der Größe des medullären Natriumpools und damit von der intrarenalen Hämodynamik, besonders des Markkreislaufs abhängt.

Als letzter der heute bekannten, für die osmotische Harnkonzentration verantwortlichen Faktoren ist schließlich noch die Höhe der Harnstoffausscheidung zu nennen. Daß die maximale Harnkonzentration bei eiweißreicher Kost oder Harnstoffzufuhr ansteigt, ist schon länger bekannt (GAMBLE u. Mitarb. 1934; KELLOGG u. KOIKE 1955; EPSTEIN u. Mitarb. 1957; RADFORD 1958; CRAWFORD u. Mitarb. 1959) und stellt ein weiteres Argument gegen die Annahme dar, daß das renale Konzentrationsvermögen durch einen fixen maximalen osmotischen U/P-Quotienten bzw. approximativ durch das maximale spezifische Harngewicht charakterisiert werden kann. LEVINSKY u. BERLINER (1959) konnten wahrscheinlich machen, daß Harnstoff mit fortschreitender Harnkonzentrierung ähnlich wie Wasser passiv entlang eines Konzentrationsgradienten aus den Sammelrohren in das Nierenmark zurückdiffundiert. Dadurch erhöht Harnstoff die medulläre Gewebshypertonizität weiterhin und ermöglicht zusätzlich zum Natriumpool eine weitere Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren, ohne daß diese durch einen Anstieg der Natriumrückresorption im aufsteigenden Schleifenschenkel äquilibriert werden müßte.

VI

Abschließend bleibt zu fragen, ob in Analogie zur summativen Wasserbilanz des distalen Nephrons auch eine summative Bilanz der Elektrolytbewegungen beim Menschen möglich ist und weiterhin, ob sie uns Einblicke in die Wirkungsweise diuretischer oder endokriner Faktoren gestattet, soweit diese im distalen Nephron angreifen. Ebenso wie sich durch die summative Wasserbilanz nur die Nettowasserbewegungen im Überschuß zu Harnfixa erfassen lassen, ist auch eine summative Bilanz der Elektrolytbewegungen im distalen Nephron nur insoweit möglich, als Elektrolyte im Überschuß zu Wasser rückresorbiert werden. Das

Wassers bezeichnet

$$C_{H_2O} = V - C_{osm}$$

Sieht man von der unbewiesenen und unwahrscheinlichen Möglichkeit einer Wassersekretion ab, dann kann dieses bei einer Wasserdiurese ausgeschiedene osmotisch freie Wasser *nur* das Ergebnis einer Elektrolyt- bzw. Natriumrückresorption im Überschuß zu Wasser sein. Wenn diese Natriumrückresorption im gesamten distalen Nephron ein Maximum pro Minute hat, dann muß es bei *maximaler Wasserdiurese auch ein Maximum für die Clearance* des hierdurch gebildeten freien Wassers ($Tm^{d}_{H_2O}$) geben. Ein solches Maximum läßt sich nach den Untersuchungen von WESSON und ANSLOW (1952) bei maximal hydratisierten Hund regelmäßig nachweisen. Dagegen gelang es uns beim Menschen nur in den wenigsten Fällen, die Wasserdiurese so weit zu forcieren, daß die

änderter isotonischer Flüssigkeit aus dem proximalen Tubulus dem Endharn beigemengt. Dadurch wird der Harn trotz steigender *Wasserdiurese osmotisch wieder konzentrierter, wobei sich seine* Osmolalität asymptotisch von hypotonen Werten zur Isotonizität annähert. In den meisten Fällen wird jedoch nach unseren Beobachtungen beim Menschen durch eine Wasserdiurese im Gegensatz zur osmotischen Diurese kein genügend großes Flüssigkeitsvolumen, bzw. keine ausreichende Natriummenge in das distale Nephron eingeschwemmt, um hier zur Sättigung (Tm) der Natriumrückresorption zu führen.

Dagegen müßten endokrine oder pharmakologische Faktoren, welche die Natriumrückresorption isoliert im distalen Nephron hemmen, zu einer Reduzierung der dortigen maximalen Elektrolytrückresorptionskapazität und damit zur Verkleinerung der maximal osmotisch freizusetzenden Wassermenge ($Tm^{d}_{H_2O} = C_{H_2O}$) führen. Einen solchen ausschließlich distal tubulären Wirkungstyp haben wir bei den bisher untersuchten Diuretica aus der Gruppe der Hg-Präparate, Carboanhydrasehemmer und der Chlorothiazidderivate nicht gefunden. Dagegen wäre er für echte kompetitive Aldosteronantagonisten wie z. B. Spirolakton zu postulieren, sofern Aldosteron ausschließlich im distalen Nephron wirkt (Abb. 3).

Ein nur oder überwiegend im proximalen Tubulus angreifender saluretischer Faktor müßte dagegen ebenso wie bei osmotischer Diurese zunächst zu vermehrtem Einstrom isotonischer Flüssigkeit in das distale Nephron führen. Im Unterschied zur osmotischen Diurese nach hypertonischen Infusionen bliebe jedoch bei einer solchen postglomerulär ausgelösten osmotischen Diurese durch Saluretica ein Anstieg der Serumosmolarität und damit eine

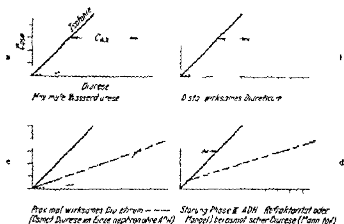


Abb. 3. Schema der Bildung osmotisch freien Wassers (C_{H_2O}) bzw. der Elektrolytrückresorption im Überschuß zu Wasser entlang dem distalen Nephron (Phase I—III) unter verschiedenen Diuretica bzw. Diureseformen. a maximale Wasserdiurese, b distal tubulär wirksames Diureticum mit Reduzierung der maximalen Elektrolytrückresorption im distalen Nephron, c proximal tubulär wirksames Diureticum mit osmotischer Diurese im Einzelnephron, d hypotonischer Diuresezuwachs durch osmotische Diurese (Mannitol) bei Diabetes insipidus (Phase II-Störung)

ADH-Aktivierung aus. So gleicht das zu erwartende Bild dem Ausfall der den Endharn unter ADH-Einfluß im distalen Tubulus contortus wieder isotonisch machenden Phase II, z. B. durch Diabetes insipidus unter den Bedingungen der Mannitoldiurese. Das heißt, es kommt mit steigender Diuresegeschwindigkeit zu einem hypotonischen Diuresezuwachs (Abb. 3c u. d). Alle von uns mit der Methode einer forcierten Wasserdiurese untersuchten Diuretica (Salyrgan, Diamox, Esidrix) entsprachen diesem Wirkungstyp einer überwiegend proximal ausgelösten Salurese mit hypotonischem Diuresezuwachs (Abb. 4).

Nun beginnt nach den Ergebnissen der direkten Tubuluspunktion die Bildung von osmotisch freiem Wasser (C_{H_2O}) durch

Elektrolytrückresorption im Überschuß zu Wasser im aufsteigenden dicken Teil der Henleschen Schleife, ist also ausschließlich in das distale Nephron (Phase I–III) zu lokalisieren. Ein hypotonischer Diuresezuwachs bedeutet daher, daß mit zunehmendem Einstrom isotonischer Flüssigkeit in den distalen Tubulus bzw. mit wachsender Diuresegeschwindigkeit die Elektrolytrückresorption und d. h. ja die Natriumrückresorption im distalen Nephron immer mehr zunimmt. Da die medullare Gewebshypertonizität während einer Wasserdiurese nach den Befunden von WIRZ und

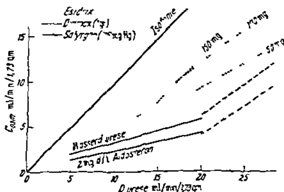


Abb. 4. Unterschiedlicher Einfluß verschiedener Diuretica-Typen auf den distal tubulären Anteil der Natriumrückresorption

blockiert, dann muß die Menge des pro Minute osmotisch frei gesetzten Wassers (C_{H_2O}) abnehmen, d. h. der Diuresezuwachs wird weniger hypotonisch. Das läßt sich sehr gut am Beispiel des Hydrochlorothiazids (Esidrix) mit steigenden Dosen (50, 100 und 150 mg i. v.) bei gleichzeitiger forcierter Wasserdiurese zeigen (Abb. 4). Je höher die Hydrochlorothiaziddosis, um so weniger osmotisch freies Wasser wird mit steigender Diuresegeschwindigkeit durch die Natriumrückresorption noch gebildet, d. h. um so stärker wird die distale Natriumrückresorption gehemmt. Nach 150 mg ist nur noch eine Restaktivität dieser distalen Natriumrückresorption wirksam, so daß der Diuresezuwachs schon bei niedrigen Harnzeitvolumina isotonisch wird. Der auf Grund ähnlicher Beobachtungen in einem mit Chlorothiazid behandelten Fall von LARAGH (1958) gezogene Schluß, daß ein hypotonischer Diuresezuwachs bei Quecksilber und ein isotonischer Diuresezuwachs bei Chlorothiazid auf verschiedene tubuläre Angriffspunkte schließen lasse, ist also insoweit berechtigt, als die zunehmende Annäherung der Hypotonizität an eine Isotonizität des Diuresezuwachses mit gleichzeitiger Abnahme von C_{H_2O} für eine stärker werdende *zusätzliche* Einwirkung auf die distalen Natriumrückresorptionsmechanismen sprechen, ohne damit jedoch etwas über das Ausmaß des proximal tubulären saluretischen Effektes auszusagen. Dagegen gestattet die hier angewandte Methodik zweifellos, Vergleiche für den distal tubulären Wirkungsanteil der verschiedenen Diuretica untereinander und für die Dosisabhängigkeit dieses distal tubulären Effektes anzustellen.

So kann der Versuch, die aus den Tubuluspunktionsbefunden von WIRZ, von ULLRICH und von GOTTSCHALK hervorgegangenen neuen Einblicke in die konzentrativen Nierenleistungen auch in der Klinik mit einer quantitativen Betrachtungsweise der Harnverdünnung und -konzentrierung in Beziehung zu setzen, immerhin zu den Umrissen eines Bildes führen, das freilich in Zukunft noch ebensosehr der Ergänzung wie der Berichtigung bedürfen wird.

Zusammenfassung

Der bisher allein zur Erfassung der tubulären Konzentrationsleistung benutzte Volhardsche Wasser- und Konzentrationsversuch läßt keine Rückschlüsse auf spezielle tubuläre Leistungen und ihre Defekte zu. Wie die quantitative Beurteilung aller anderen tubulären Leistungsmaxima (Tm) ist auch diejenige der konzentrativen Nierenleistungen nur in der Dimension eines Quantums, d. h. eines Flüssigkeitszeitvolumens möglich, wie sie der Bestimmung der osmolaren Clearance (C_{osm}) und der Clearance des freien Wassers (C_{H_2O}) nach WESSON und ANSLOW zugrundeliegen. Diese bieten insbesondere im Hinblick auf die heutigen Kenntnisse über das Haarnadelgegenstromsystem der Henleschen Schleife als Grundlage der

l'homme entre effets proximaux et distaux sur la réabsorption du sodium comme l'auteur le montre en utilisant divers types de diurétiques

Literatur

BALDWIN D S H J BERMAN H O HEINEMANN and H W SMITH J Clin Invest 34 800 (1955) BOCK K D u H J KRECKE Dtsch Arch klin Med 204 499 (1957) — BRADFORD J R J Physiol 23 415 (1899) — BRANDT J L H D RUSKIN B ZUMOFF L CASTLEMAN and ... 88 451 (1953) — BRODSKY ... SKY W A and S RAPOPORT ... F H FOEL u S ANASTA... h Ges inn Med 65 298 (1959)

CRAWFORD J D A P DOYLE and J H PROBST Amer J Physiol 196 545 (1959)

EPSTEIN F H C R KLEEMAN S PURSEL and A HENDRIKX J Clin Invest 36 635 (1957)

FREY F Pflugers Arch Physiol 112 71 (1906) FREY J Urologia 6 461 (1952) FREY J J SCHIRMEISTER u H HENNING ... 223 107 (1954)

... LER and E TUTHILL Amer ... W and M MYLLE Science

... DUNKE and M MILLER J

... J Physiol 184 633 (1955)

LADD M J Appl Physiol 4 602 (1952) — LARAGH J H Ann N Y Acad Sc 71 409 (1958) LEVINSKY N G and R W BERLINER J Clin Invest 38 741 (1959)

MARX R L Zschr exper Med 46 1 (1925) Naunyn Schmiedebergs Arch exper Path 137 143 (1928)

OLIVER J J Urol 63 373 (1950)

PLATT R Lancet 1951 I 1239 Brit Med J 1952 I 1313 1372 — PLATT, R M H ROSCOE and H W SMITH Clin Sc 11 217 (1952)

RADFORD JR E P Fed Proc 17 127 (1958)

THURAU K u K KRAMER Zit K KRAMER Verh Dtsch Ges inn Med 65 (1959) (im Druck)

ULLRICH K J Pflugers Arch Physiol 268 55 (1957) — ULLRICH K J F O DRENCKHAHN u K J JARAUSCH Pflugers Arch Physiol 261 62 (1955) — ULLRICH K J F W EIGLER u G PEHLING Pflugers Arch Physiol 267 491 (1958)

WALKER A M P A BOTT J OLIVER and M C MACDOWELL Amer ... WESSON L G Meth Med Res 1952 ... NSLOW JR Amer J Physiol ... pharmacol. acta 11 20 (1953)

J Clin Invest 33 1064 (1954)

Diskussion

KLEINSCHMIDT: In einer Abbildung ist ein spezifisches Gewicht von 1030 vermerkt Das ist doch ein Wert, der sehr entfernt ist von jeder möglichen osmotischen Plasmakonzentration?

BUCHBORN: Das ist das maximale spezifische Gewicht im Volhard

HOLLANDER: Have you studied free water clearance or solute excretion

BUCHBORN: In our hypertensive patients, we have not studied the free water clearance without or together with diuretics but the $Tm^c_{H_2O}$ value in osmotic diuresis only

FREY: Bei welcher Größe der Wasserdiurese kommt es zur Zumischung einer osmotischen Diurese?

nach dieser Method

1

BLUMBORN. Auch wir fanden, daß Glomerulonephritis und Pyelonephritis nicht dadurch unterschieden sind, daß die eine einen isotonischen und die andere einen hypotonischen Diuresezuwachs bei osmotischer Mannitoldiurese zeigt. Wir haben durchaus auch Pyelonephritiden gesehen, die diesen hypotonischen Diuresezuwachs als Ausdruck einer Phase II-Störung, d. h. als Ausdruck einer herabgesetzten oder fehlenden Adiuretinempfindlichkeit der distalen Tubuli contorti, nicht aufwiesen. Auch BALDWIN, BERMAN, HEINEMANN und SMITH beschreiben
Arbeit zwei Fälle
insuffizienz nach T
nephritis ohne die
methodische Fehle

Ähnlich hat später J. C. WELT[1] in einem Résumé zu dieser Frage die Vermutung geäußert, daß rasche Änderungen der
während der

einen
D
Mann
insipi
k

Diures
nur d
sensib
falles
einer e
der m
festiert
bio
log

Ve
ma ... Verlauf mehr

[1] Yale J. biol. Med. 29, 293 (1956).
[2] Klin. Wschr. 37, 347 (1959).

monatiger Beobachtung viermal erheben können, ohne daß Vorbehandlung mit metabolischer Alkalose oder Acidose ihn grundsätzlich beeinflußte.

Heudi: *Bei einseitiger Pyelonephritis haben Sie das nie gemacht?*

Buchborn: Nein, aber das wäre sicher besonders instruktiv.

Schwiegk: Kann man nun nach diesen *Untersuchungen* die Lokalisation der Schädigung im distalen Nephron wirklich erfassen?

Buchborn: *Die Einschränkung der maximalen Wasserrückdiffusion* über die Isotonizität hinaus, die ja den Endharn erst hypertonisch macht, kann nach allem, was auch Herr Ullrich *heute vorgetragen* hat, nur in die Sammelrohre lokalisiert werden. Das bedeutet allerdings nicht, daß damit eine Schädigung der die Sammelrohre auskleidenden Zellen verbunden sein muß, zumal es sich ja bei der terminalen Harnkonzentrierung nicht um einen aktiven Wassertransport handelt. Vielmehr liegt der Einschränkung der Phase III Funktion aller Wahrscheinlichkeit nach eine Veränderung der präterminalen Gewebshypertonizität im Nierenmark zugrunde, wie sie vom Haarnadelgegenstromsystem aufgebaut wird, denn die Größe des von diesem gespeicherten Natriumpool ist ja ausschlaggebend für das Ausmaß der *Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren*. Die medulläre Natriumanreicherung durch das Haarnadelgegenstromsystem mit seiner Natriumpumpe im aufsteigenden dicken Schleifenschenkel muß also vor allem beeinträchtigt sein.

Schwiegk: Die Störung konnte also anatomisch noch höher im distalen Nephron sitzen als in den Sammelrohren und z. B. auch eine Durchblutungsstörung sein?

Buchborn: Ja, welcher Natur diese Schädigung ist, läßt sich im Einzelfall zumal ohne bioptischen Befund zunächst nicht sagen.

Schwiegk: Man kann also nur sagen, die *Endharnkonzentrierung* ist *gestört, ohne daß dies an den Sammelrohren zu liegen braucht — wahr*scheinlich liegt es nicht an ihnen — sondern es liegt daran, daß der medulläre Natriumpool *durch* das Haarnadelgegenstromprinzip nicht richtig erzeugt wird.

Buchborn: Ja, es gibt drei Möglichkeiten. Daß die Zunahme der Niere(n(mark)durchblutung zu einer reduzierten Kapazität der Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren, vermutlich infolge beschleunigten Natriumabtransports mit dem Markkreislauf führt, wurde am Beispiel des Fiebers gezeigt. Die zweite Möglichkeit wären Narbenbildungen im Nierenmark mit Reduzierung der medullären Gewebsmasse, in welcher Natrium hypertonisch eingelagert werden kann. *Als dritte* Möglichkeit *muß* man doch sehr die kompensatorische *Hypertrophie* der *Glomeruli* und proximalen Tubuli ins Auge fassen. Sie führt im Einzelnephron bei praktisch unveränderter gebliebener Größe und Kapazität der Haarnadel in der Henleschen Schleife zum Einstrom eines wesentlich größeren Flüssigkeitsvolumens in das distale Nephron als beim Gesunden und bewirkt damit eine scheinbare aus der veränderten Relation zwischen glomerulärer bzw. proximaler und distaler Funktionskapazität resultierende relative Einschränkung der konzentrativen Nierenleistung im Nierenmark und damit auch der Phase III.

Schwiegk: Die Ursache für eine Störung in der Phase I und der Phase III kann also bei der Schrumpfniere mit Verringerung der Glomeruli und kompensatorischen Hypertrophie der *restierenden* Nephren möglicherweise sogar höher proximal liegen.

BUCHBORN: Ich glaube auch, daß die wesentliche Bedeutung dieser Untersuchungsmethodik und Berechnungsweise nicht so sehr in der Erfassung von Störungen der Phase III liegt als vielmehr in der erstmals gegebenen Möglichkeit, eine isolierte Störung der tubulären Endorgansensibilität gegenüber Adiuretin in Phase II der Harnkonzentrierung zu diagnostizieren. Früher wurden ja die meisten Fälle von renal bedingter Hypo- und Isosthenurie generell auf eine tubuläre Zellschädigung mit mangelhaftem Ansprechen der distalen Tubuluszellen auf ADH bezogen, was sicher unzutreffend ist. [illegible] seltenen Fälle mit einer [illegible] mangelhafter Adiuretinen[illegible] schwäche von anderen z[illegible] Symptoms abzutrennen.

SCHWIEGK: Damit wären wir bei der ADH-Wirkung. Das ADH war [illegible]

BUCHBORN: Bei Zusatz ausschließlich durchschemmender ADH-Dosen zur Mannitolinfusion (1 mE/h/kg) haben wir keinen Einfluß des ADH auf die Größe der maximalen Wasserrückdiffusion ($T^c_{m H_2O}$) gesehen, aus [illegible]

gleich der osmotischen Drucke zwischen Sammelrohrflüssigkeit und Interstitium scheint an der Papillenspitze erreicht zu sein. [illegible]

rückresorbiert ...

HEINTZ: Wenn ich richtig verstanden habe, ist die Konzentrationsschwäche der chronischen Niereninsuffizienz auf eine Überlastung der Tubuli bei Hyperfunktion der erhaltenen Glomeruli zurückzuführen, und eine Schädigung des Tubulusepithels ist dabei von geringer oder gar keiner Bedeutung

BUCHBORN: Ja, auf eine osmotische Diurese in den übriggebliebenen Einzelnephren

HEINTZ: Das kann aber nur für die chronische Niereninsuffizienz gelten, denn bei der akuten Niereninsuffizienz durch eine akute Nephrose liegen die morphologischen und funktionellen Verhältnisse wohl etwas anders

BUCHBORN: Ich möchte diese Erklärung auch nur auf die chronischen Niereninsuffizienzen beziehen

...

zu einem Ansprechen

BUCHBORN: Hierbe...
echte distal tubulare
deren auslösende Fak
untersucht, auch ist
ausreichend große M

...

osmotischer Diurese

HUNGERLAND: Wenn Sie sagen, daß die Natriumkonzentration im Interstitium ansteigt, so stellt sich die Frage, ob die Natriumkonzentration in der extracellulären Flüssigkeit allein oder auch in den Zellen ansteigt

BUCHBORN: Ja, ich glaube, das wäre eine Frage, die am ehesten Herr ULLRICH und Herr WIRZ beantworten könnten

ULLRICH: Zum größten Teil im extracellulären Raum, aber auch in den Zellen

HUNGERLAND: Haben Sie eine Vorstellung von der Größenordnung?

ULLRICH: Die intracelluläre Natriumkonzentration in der Nierenrinde ist etwa 55 mmolar.

SCHWIEGK: Wenn sich der Natriumpool im Nierenmark ändert, was ja auch durch Veränderung der Austauschvorgänge zwischen Natrium und

des Natriumpools denkbar.

HUNGERLAND: Soll das heißen, daß sich die H-Ionenkonzentration sowohl in der Zelle als auch in der extracellulären Flüssigkeit ändert?

ULLRICH: Ja. Es dürfte sowohl der extracelluläre wie der intra

im Nierenvenenblut sind.

Über die Größe des CO_2-Druckes im Urin bei Wasserdiurese kann vielleicht Herr OCHWADT etwas sagen.

OCHWADT: Sie gleicht sich der des Plasmas und Nierenvenenbluts an. Sonst ist sie im alkalischen Harn hoch und im sauren Harn praktisch gleich dem CO_2-Gehalt im Nierenblut.

HUNGERLAND: Das p_H des Harns nähert sich im allgemeinen bei jeder stärkeren Diurese etwa dem Wert 7?

OCHWADT: Ja, der Harn nähert sich dann etwa dem Blut-p_H.

sich weiter proximal abspielt.

[1] J. Physiol. 142, 22 (1958).

Permeabilität Oberfläche Porenzahl oder Diffusionskonstanten usw bestimmte in beiden Richtungen ablaufende Wasserflux per Diffusion keine quantitative Limitierung aufweist Der durch den osmotischen Gradienten zwischen Sammelrohr und Nierenmark bedingte als $Tm^c_{H_2O}$ bestimmte *Nettowasserflux in das Nierenmark hinein findet aber seine Limitierung in* der Aufhebung dieses Gradienten bei Konzentrationsgleichheit zwischen Nierenmark (an der Papillenspitze) und Endharn Dieser Nettoflux von *osmotisch freiem Wasser* ist also durch *die Größe des medullären Natrium* pools limitiert und hat daher wie dieser ein echtes Maximum

Wirz Ja aber doch nicht in dem Sinne daß im distalen Tubulus oder im Sammelrohr der Transport des Wassers *limitiert wäre Das könnte man* sich nur vorstellen bei einem aktiven Transport der auf einer chemischen Reaktion oder auf einem Carrier System beruht

Buchborn Dem stimme ich vollkommen zu d e Wasserrückdiffusion ist zweifellos kein aktiver Transport Immerhin liegt ihr mit dem Aufbau eines hypertonischen Natriumpools im Nierenmark ein solcher aktiver Transportvorgang *(für Natrium) im aufsteigenden Schleifenschenkel* zugrunde wie Sie gezeigt haben Ich würde deshalb die Beibehaltung der Bezeichnung $Tm^c_{H_2O}$ für zweckmäßig halten zumal ja *Tm* ursprünglich *nicht Transportmaximum sondern tubular mass bedeutet also die Limi*tierung einer Stoffbewegung in der Dimension eines geweblichen Quantums intendiert

Ionenverteilung und Zellwassergehalt

Experimentelle und klinische Untersuchungen an Erythrocyten

Von

G. Riecker und M. v. Bubnoff

Die Ausscheidung oder Retention von Wasser und Festsubstanzen durch die Niere ist ein Teil der allgemeinen Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz des Organismus. Zwischen Zufuhr und Ausscheidung dieser Stoffe ist aber die Gesamtheit des lebenden Organismus eingeordnet. Es hat sich für unsere physiologische und klinische Betrachtung als zweckmäßig erwiesen, den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel des Menschen vereinfachend als zweiphasisches Flüssigkeitssystem von Zellen und extracellulärer Flüssigkeit zusammen mit den wichtigsten Bilanzorganen Darmtrakt und Niere aufzufassen. Diese Organe sind über das

sphase ange

rvorgerufenen

lbar auf das

Abgesehen von Untersuchungen über die Nierenfunktion beruhen unsere physiologischen und klinischen Kenntnisse über den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel des Menschen im wesentlichen auf der Messung von Konzentrationsänderungen im Blute, d. h. im extracellulären Raum. Der extracelluläre Flüssigkeitsraum umfaßt aber nur einen

Flüssigkeitsbestandes de

gewichts oder rund 17

Anteil, also 38% des Körpergewichts oder rund 2/3 ... in den Zellen befinden (Elkinton u. Danowski 1955). Dies wirkt sich so aus, daß die Masse unseres Wasser-, Salz- und Pufferbestandes

ungenügend die Stoffwechselsituation zu charakterisieren. So gibt es bekanntlich Kaliummangelzustände mit normalem Serumkalium, Hyponatriämie mit erhöhtem Zellnatrium, z. B. bei

schwer dekompensierten Herzkranken. Bereits eine geringe Mehrausscheidung von Kalium durch die Niere mußte ohne die bedeutsame Wechselwirkung von Zellen und extracellulärer Flüssigkeit zu einer rapiden Verarmung des extracellularen Kaliumbestandes und damit zu schwerwiegenden Störungen führen. Auch mußten größere Schwankungen der äußeren Flüssigkeitsbilanz ohne Beteiligung der intracellularen Flüssigkeitsbestände an der allgemeinen Volumenregulation starke Veränderungen in der extracellularen Flüssigkeit hervorrufen.

In immer stärkerem Maße tritt daher die Notwendigkeit hervor, Wasser- und Elektrolytbewegungen nicht nur vom extracellularen Flüssigkeitsraum und von der Nierenfunktion her zu sehen, sondern die intracellularen Abläufe von Körperzellen mit einzubeziehen.

Zellen sind proteinhaltige Flüssigkeitsphasen, die von einer *lipoidreichen, porendurchsetzten und elektrisch geladenen Gitterstruktur* allseitig umschlossen sind. Selbst dieses stark vereinfachte *Bild führt bereits zu sehr komplizierten physiko-chemischen* Beziehungen der Permeabilität von Wasser und Teilchen. Dazu *kommen noch die stoffwechselabhängigen, also aktiven Transport*vorgänge durch die Zellmembranen, die für diese Fragen von größter Bedeutung sind.

Die Bearbeitung der Frage, wie nun die Nierenfunktion mit dem übrigen Wasser- und Elektrolytstoffwechsel im Organismus verknüpft ist, kann also nur an Zellen erfolgen. Die Untersuchung von intracellularen Veränderungen stößt aber beim Menschen auf große Schwierigkeiten. So ist die Möglichkeit, Gewebe zu entnehmen und zu untersuchen, sehr beschränkt oder technisch gar nicht möglich. Zudem wird die Genauigkeit der Gewebsanalyse durch den schwer bestimmbaren extracellulären Gewebsteil beeinträchtigt. Ein weiteres Hilfsmittel sind bekanntlich Bilanzuntersuchungen zusammen mit Verteilungsmessungen von gewissen Indicatorsubstanzen, z. B. Inulin oder Chlorid; auch diese Methode liefert nur über längere Zeitperioden brauchbare Resultate und nur dann, wenn die Veränderungen groß genug sind (Elkinton u. Danowski 1955, Eggleton 1951, Wolf u. McDowell 1954).

Unsere Versuche haben sich darauf gerichtet, ob nicht die rote Blutzelle ein geeignetes Zellmodell abgibt, um diese elementaren *Vorgänge der Flüssigkeits- und Stoffverteilung am* Menschen zu studieren. Dieses Vorgehen hat den großen Vorteil der genügend genauen Bestimmbarkeit der in der Blutprobe vorhandenen extracellularen Plasmamenge des sog. Plasmafehlers und der wiederholten Entnahmemöglichkeit.

Den Zellphysiologen dient der Erythrocyt schon lange als Modell z B zum Studium des Membrandurchgangs von Gasen Nichtleitern und Ionen oder fur Untersuchungen osmotischer Wasserbewegungen Es sei hier nur auf die grundlegenden Arbeiten von VAN SLYKE (1923) ROUGHTON (1954) SOLOMON (1952) und WILBRANDT (1955) hingewiesen In großer Zahl haben in neuester Zeit angloamerikanische Untersucher die Erythrocytenanalyse bei klinischen Storungen des Wasser und Elektrolytstoffwechsels verwendet (DARROW 1945 NICHOLS u NICHOLS 1953 STREETEN u THORN 1957)

Die roten Blutzellen verhalten sich in bezug auf ihre Wasser und Ionenverteilung ganz ahnlich wie andere Korperzellen hier wie dort handelt es sich um wasserpermeable ionenselektive Zellmembranen an denen ein aktiver Ionentransport stattfindet dieser Ionenumsatz fuhrt zur Ausbildung eines jeweils verschieden großen Membranpotentials Fur das Ausmaß dieser aktiven Ionenfluß durch die Zellmembran (MAIZELS 1954 USSING 1954) Die Normalwerte von Wassergehalt und Ionenkonzentration in Erythrocyten sind ahnlich denjenigen wie wir sie auch an anderen Zellen ja sogar an Zellen anderer Species feststellen

Tabelle 1

	intracellular	extracellular
Natrium mval/l	16 4 ± 0,30	140
Kalium mval/l	81 1 ± 0 96	4 2
Na/K	0 203 ± 0 0087	33 4
Chlorid mval/l	49—63	100—112
Cl_i/Cl_a (pro l Zellwasser)	0 69—0 86	
Wasser Gew %	65 7 ± 0 17	93 1
$p_{H\,venös}$	7 22—7 32	7 34—7 4
$p_{H_a} - p_{H_i}$	0 10—0 14	

Charakteristisch ist eine gegenuber der extracellularen Flussigkeit niedrige Natriumkonzentration und eine hohe Kaliumkonzentration Der Na/K Quotient der Extracellularflussigkeit ist daher rund 160mal großer als derjenige der Zelle (Tab 1) Der mit

Hilfe von Inulin bestimmte Plasmafehler beträgt im untersuchten Sedimentabschnitt 2,28 Vol % ± 0,44. Zum Methodischen s. bei RIECKER u. v. BUBNOFF (1958, 1959 b), v. BUBNOFF u. RIECKER (1959 a).

Wasserverteilung und Osmoregulation. Die ursprüngliche Vorstellung von Wasserverschiebungen zwischen Zellen und Außenmedium ging von der Eigenschaft der Semipermeabilität der Zellmembran aus. Die Versuche mit Isotopen haben aber gezeigt, daß in den Zellmembranen ein ständiger Ionendurchgang stattfindet: die Zellen stellen also keineswegs ideale Osmometer dar. Es soll nun im Folgenden gezeigt werden, wie verschiedenartig sich eine Erhöhung der Serumosmolarität auf den Zellwassergehalt auswirken kann, je nachdem, auf welche Weise die Serumosmolarität verändert wird.

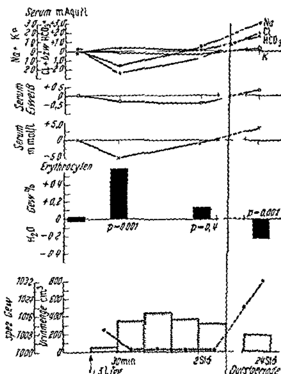


Abb. 3. Wassergehalt von Erythrocyten im Vergleich zu den Veränderungen im extracellulären Flüssigkeitsraum vor und nach oralem Wasserstoß und in der anschließenden Durstperiode (Mittelwerte aus 11 Versuchen). (Aus RIECKER 1957)

Ein bekanntes Beispiel ist die einfache Wasserbelastung nach VOLHARD (Abb 1) Bereits wenige Minuten nach Trinken einer großeren Flussigkeitsmenge sinkt die osmotische Konzentration ... in den ... larität ... Diese ... einer Osmometerfunktion Umgekehrt beim Durstzustand Auch hier verhalten sich Serumosmolaritat und Zellwassergehalt umgekehrt proportional bzw die Wasserkonzentrationen in beiden Phasen proportional Das gleiche gilt fur pathologische Dehydrationszustande z B beim Diabetes insipidus Praktisch bedeutet das Funktionieren dieses einfachen Mechanismus zwischen Zellen und Außenmedium daß jeder Wasserverlust des recht kleinen Extracellularraumes z B durch Schwitzen Erbrechen Diurese usw sofort durch Wasserverschiebungen aus dem großen Zellwasserdepot gedampft wird und umgekehrt Es handelt sich also um die Primitivform einer Volumenregulation zwischen beiden Flussigkeitsphasen

Sehr wichtig ist aber der Befund daß auch bei der einfachen Wasserbelastung reine Wasserverschiebungen ohne gleichzeitige Natrium Kaliumveranderungen der Zelle praktisch nie anzutreffen sind was die Deutung enorm kompliziert und zu dem hinfuhrt

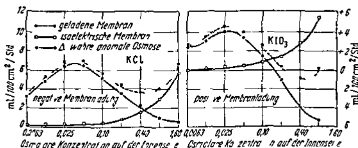


Abb 2 Osmotische Wasserverschiebungen durch eine geladene und isoelektrische Oxyhamoglobin Kollodiummembran Auftreten einer anomalen Osmose an der geladenen Membran c_i c_a = 2 1 (Nach SOLLNER 196)

was man eine anomale Osmose nennt Dieser Vorgang sei anhand einer Abbildung von SOLLNER u a (1955) erlautert (Abb 2) Hier ist an einer kunstlichen und ungeladenen Membran die normale Beziehung zwischen osmolarer Konzentrationsanderung und osmotischem Wasserdurchtritt durch die Membran

aufgezeichnet Die Kurve verlauft mehr oder weniger streng nach dem van't Hoffschen Gesetz ($p \cdot v$ = const), wonach sich Druck und Volumen eines idealen Osmometers reziprok verhalten Ist *die Membran aber negativ oder positiv geladen* so *treten jetzt* viel starkere Wasserverschiebungen auf, als dies nach der Osmo meterregel zu erwarten wäre Treten uberproportionale Wasser bewegungen auf, so spricht man von einer positiv anomalen Osmose, und umgekehrt von einer negativ anomalen Osmose Wie man aus der Abbildung erkennt, betragt der Wasser durchtritt an der *geladenen* Membran mengenmäßig ein Vielfaches von demjenigen an der ungeladenen, ideal semipermeablen Mem bran

Mit dem Vorgang der anomalen Osmose mussen wir praktisch an allen biologischen Membranen rechnen und zwar um so mehr, je hoherwertig die beteiligten Ionen sind Es handelt sich dabei um eine Art Elektroosmose in der geladenen Membranpore der Vorgang ist zwar passager, hat aber deswegen eine Bedeutung, weil hier selbst bei kleinen osmotischen Druckdifferenzen betrachtliche Wasserverschiebungen verursacht werden So lassen sich nach einem Beispiel von SOLLNER u a (1955) mit isoosmo tischen, 0 4 osmolaren Losungen verschiedener Elektrolyte an selektiven Kollodiummembranen anomal osmotische Flussigkeits verschiebungen in der Großenordnung von 8—30 cm^3/100 cm^2/h erreichen Dies ist ein Mehrfaches der normalen intestinalen Wasserresorption Auch fur die Wasserruckresorption in der Niere konnten solche physiko chemischen Mechanismen eine Rolle spielen Hieruber ist aber noch wenig bekannt

Fur das Zustandekommen einer anomalen Osmose muß man

einander verschieden groß Hierdurch entstehen dann an den Porenoffnungen verschieden große elektromotorische Krafte (E+ und e+) Diese erzeugen wiederum entlang ihrem elektrischen Feld eine Teilchenwanderung z B von Natriumionen Die wan

" Wasser mit

ung des nor

sitiv anomale

Osmose erzeugt eine entgegengesetzt gerichtete Teilchenbewegung reduziert hingegen den normalen osmotischen Wasserdurchtritt, ist also sinngemaß eine negativ anomale Osmose Wie schon angedeutet, muß dieser Mechanismus vor allem bei *akuten* Veranderungen der osmolaren Konzentrationen entlang der

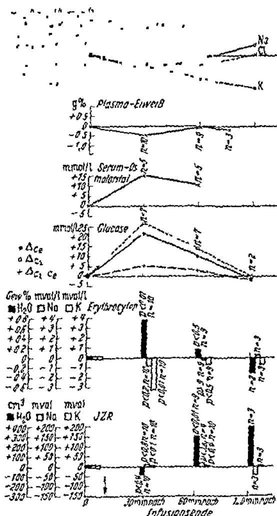
Zellmembranen in Betracht gezogen werden Zum Mechanismus s a bei SCHLOGL (1955)

Eine weitere eingreifende Modifizierung erfahrt die Osmometerfunktion von Zellen dann wenn ein aktiver Stofftransport durch die Zellmembran hinzu kommt Hier gibt uns der klassische Versuch von VERNEY aus dem Jahre 1948 ein treffendes Beispiel VERNEY injizierte in die A carotis von Hunden hypertonische Kochsalz und Glucoselosungen Beide Losungen erzeugten den gleichen osmolaren Anstieg im Blut In beiden Fallen hatte diese schnelle Erhohung der extracellularen Osmolaritat eine rapide Reduktion der Harnausscheidung zur Folge VERNEY erklarte diese Reaktion mit einer Reizung von Osmoreceptoren und nachfolgender Ausschuttung von antidiuretischem Hormon Ganz unterschiedlich dazu verlauft aber die Reaktion wenn die Serumosmolaritat langsam und anhaltend erhoht wurde Mit der hypertonischen Kochsalzlosung tritt zwar der gleiche Effekt wie bei schneller Injektion ein mit Glucose ändert sich dagegen die Diurese nicht obwohl auch hierbei die extracellulare Osmolaritat

aber das Osmometer in *beiden* Fallen die *gleiche* Veranderung erleiden

Wir haben nun die gleiche Versuchsanordnung gewahlt und die cellularen Veranderungen an unserem Modell der roten Blutzelle untersucht (Abb 3) Erhohen wir durch Injektion einer hypertonischen Glucoselo ung die Serumosmolaritat so nimmt der Wassergehalt der Zellen ganz entgegen der Erwartung deutlich zu Dies ist darauf zuruckzufuhren daß Glucose in den Zellraum eintritt und zwar verhaltnismaßig mehr als dem extracellularen Konzentrationszuwachs entspricht d h die Glucosekonzentrationsdifferenz von innen nach außen nimmt zu Dieser

worden ist. Zur Kinetik des Glucosedurchtritts durch die Zellmembran s. b. LEFEVRE (1954), WILBRANDT (1954); ROSENBERG und WILBRANDT (1957).



Mit Hilfe der Chloridverteilung nach dem Vorgehen von ELKINTON und DANOWSKI (1955) haben wir gleichzeitig diese Wasserverschiebungen auch im gesamten Intracellularraum des Organismus feststellen können. Die beobachteten Veränderungen sind groß genug, um mit dieser recht groben Methode Aussagen zuzulassen. Man erkennt weiter, daß der Wasser- und Glucoseeintritt in die Zellen hier etwas langsamer erfolgt im Vergleich zu den Erythrocyten. Daher bewirkt die erhöhte Osmolarität der extracellulären Flüssigkeit zunächst eine vorübergehende Zelldehydratation. Diese Phase ist mit der schnellen Glucoseinjektion von VERNEY vergleichbar. Der hypothetische Osmoreceptor von VERNEY steht also nur kurz unter dem Einfluß der durch Glucose erhöhten Serumosmolarität, und zwar so lange, bis der aktive Glucosetransport einsetzt, der die Zellosmolarität erhöht und damit dem errichteten Konzentrationsgradienten entgegenwirkt. Einzelheiten s. b. RIECKER und v. BUBNOFF (1959a).

Erhöhen wir aber die Serumosmolarität mit Stoffen, die nicht oder viel langsamer als Glucose in die Zellen eindringen, wie z. B. mit Natriumionen, so tritt mit Ansteigen der Serumosmolarität eine Dehydratation der Zellen ein. Erst im Laufe von Stunden dringt auch Natrium bis zum vollständigen Verteilungsgleichgewicht in den Intracellularraum des Organismus ein, wie ECCLETON (1951) und WOLF u. MCDOWELL (1954) aus Bilanzversuchen schließen. Auch wir kamen mit der Berechnung der Chloridverteilung zu diesem Ergebnis.

Wir müssen aus diesen Versuchen schließen, daß Wasserverschiebungen zwischen Zellen und Extracellularflüssigkeit nicht nur durch das Osmometerverhalten, sondern auch durch die Vorgänge bei der anomalen Osmose in Abhängigkeit von der Membranladung und durch Teilchentransporte durch die Zellmembran hervorgerufen werden. Dies bedeutet aber, daß die Serumosmolarität nur unter ganz bestimmten Bedingungen allein oder überwiegend das osmotisch wirksame Druckgefälle bestimmt. Dies gilt für Körperzellen im allgemeinen, muß aber auch für gewisse Receptorzellen angenommen werden.

Faktoren, die den cellulären Natrium- und Kaliumgehalt beeinflussen. Auch der Kationengehalt der Zellen ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig. Bekanntlich sind Zellmembranen

aktiven Ionentransport gestort und hierdurch im Ungleichgewicht gehalten. Ausdruck dieser ungleichen Ionen- und damit Ladungsverteilung ist das Membranpotential E. Beim Erythrocyten laßt sich ein Biopotential von rund 10 mV errechnen, wie Marsden u. Mitarb. (1958) neuerdings auch durch direkte Punktion nachweisen konnten. Der Ionenfluß an der Erythrocytenmembran betragt nach Solomon (1952) fur Natrium rund 3,0 mval/l/h und fur Kalium rund 2,0 mval/l/h. Am Muskel und Nerven betragen die Umsetzungen dieser Ionen das Mehrhundertfache. Dementsprechend betragt dort das Membranpotential 80–150 mV. Potentialbestimmend ist am Erythrocyten außerdem noch die hohe Anionenpermeabilitat, wie man sie an anderen Zellen in diesem Grade nicht kennt. Trotzdem sind die Natrium- und Kaliumkonzentrationen beim Menschen in den Erythrocyten ahnlich denjenigen in den anderen Korperzellen, was fur unsere Untersuchungen besonders wichtig ist.

Erst durch diesen aktiven Natrium-Kaliumtransport wird die charakteristische Ionenzusammensetzung der Zelle aufrecht erhalten. Es hat sich eingeburgert, den intracellularen Na/K-Quotienten als ein Resultat dieses Fließgleichgewichtes zu verwenden.

energieliefernden Prozesse fuhren und damit den Ionentransport hemmen, verandern auch den Na/K-Quotienten. Hierher gehort *beispielsweise die Kuhlung der Zellen, die Vergiftung mit* Monojodessigsaure oder Dinitrophenol und der Effekt cytostatischer Substanzen, wie sie in der Klinik angewendet werden. Unter solchen Einwirkungen steigt der Na/K-Quotient an, d. h. die Zelle nahert sich wieder dem physiko-chemischen Gleichgewichtszustand. Der Na/K-Quotient hat sich in solchen Fallen als eine sehr empfindliche Anzeige der Zellstoffwechselstorung erwiesen. *Die Folge der blockierten Natriumpumpe bedeutet weiter eine* Storung des sekundaren Wassertransportes. Dann uberwiegt der Donnan-Druck und der Zellwassergehalt nimmt zu. Hierdurch erklart sich die bekannte Schwellung absterbender oder vergifteter Zellen.

Daneben sind auch Anderungen der H^+-Ionenkonzentration

minderung des Zellkaliumgehaltes auch bei noch normalem

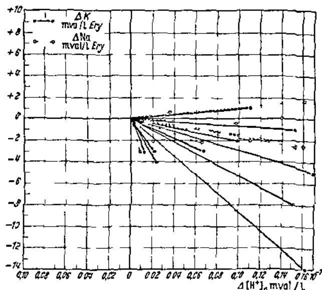


Abb 4 Veränderungen des Natrium und Kaliumgehalts der Erythrocyten in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration bei experimenteller metabolischer Acidose

Volumenregulation Ausgehend von der Pathogenese des kardialen Ödems haben sich in den letzten Jahren verschiedene Arbeitsgruppen unserer Klinik mit dem Problem der sog Volumen regulation beschaftigt Die Gesamtflussigkeit des Korpers setzt sich aus dem intracellularen interstitiellen und intravascularen

Bedeutung hat Die Einbeziehung der interstitiellen Flussigkeit in die Volumenregulation also der Versuch die gesamte extra cellulare Flussigkeit als Parameter fur eine Volumenregulation zu betrachten wie dies BARTTER (1958) getan hat fuhrt nicht zu brauchbaren Resultaten SCHWIEGK (1959) betrachtet den

interstitiellen Raum lediglich als ein „Überlaufgefäß" und Flüssigkeitsdepot des Blutkreislaufs.

Es war schon lange bekannt, daß eine Verkleinerung der Blut

n und

iort der

an die

unteren Extremitäten und in der Klinik die Ascitespunktion. Diese Veränderungen der Wasser- und Natriumausscheidung können durch vorherige Bandagierung der Extremitäten, durch Eintauchen des Körpers in Wasser oder durch Blut- bzw. Flüssigkeitsinfusionen verhindert oder abgeschwächt werden (Literaturübersicht bei SCHWIEGK, 1959). Die renale Wasserretention folgt im allgemeinen einer renalen Natriumretention. Nach den Untersuchungen von VERNEY (1948) und nach den direkten Adiuretinbestimmungen im Plasma beim Menschen durch BUCHBORN (1957) wird nämlich die Adiuretinproduktion durch die effektive Serumosmolarität bestimmt. Die Natriumchlorid-Retention führt über einen Anstieg der Serumosmolarität zu einer gesteigerten Adiuretinproduktion und damit zur Wasserretention.

In den letzten Jahren ist nun vielfach gezeigt worden, daß diese volumenbedingte NaCl- und Wasserretention der Niere weniger über eine verkleinerte Filtrationsgröße der Niere zu erklären ist, als vielmehr durch eine vermehrte aktive Rückresorption am Nierentubulus. Dieser Vorgang ist mit der Aldosteronproduktion eng korreliert. Dies gilt für den Aderlaß (FINE, MEISELAS und AUERBACH, 1956; WOLFF, KOCZOREK und BUCH

die Volumenverminderung beim chronischen Salzentzug (BARTTER u. Mitarb. 1958). BARTTER stellte auf Grund dieser Beobachtungen die Hypothese auf, daß die Aldosteronproduktion durch das extracellulare

Volumenreceptoren de

von GAUER und H m

Bereich des linken Vorhofs fanden, zu sprechen.

Unser Arbeitskreis ist nun einem anderen möglichen Auslösungsmechanismus nachgegangen, um diese Verknüpfung von Volumenveränderungen im Kreislauf und hormonaler Beeinflussung der Nierenfunktion zu klären (s. a. SCHWIEGK, RIECKER, WOLFF und KOCZOREK, 1958). Eine Verminderung des Verhältnisses von Natrium zu Kalium in der Nahrung führt zu einer Erhöhung

der Aldosteronproduktion (LUETSCHER und AXELRAD, 1954), umgekehrt führt Aldosteron zu einer Erhöhung des Natrium und zu einer Verminderung des Kaliumbestandes im Organismus Bei *solchen Versuchen ändern sich die extracellularen Natrium* und Kaliumkonzentrationen nicht oder nur wenig Es war daher daran zu denken, daß das Verhaltnis Na/K in der *intra*cellularen Flussigkeitsphase mit der Auslosung der Aldosteronproduktion in Zusammenhang steht Wir haben dabei unterstellt, daß solche Veranderungen zwar ganz allgemein in den Zellen des Organismus ablaufen, aber in besonderen Receptorzellen oder gar in der Nebennierenrinde selbst die Aldosteronproduktion steuern können

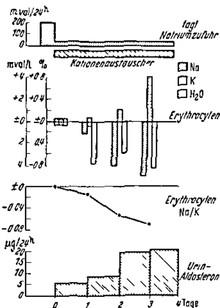


Abb 5 Einfluß von chronischem Salzentzug auf die renale Aldosteronausscheidung und auf den Wasser- und Elektrolytgehalt von Erythrocyten Beachte die Verminderung des Zellwassergehalts und des cellularen Na/K Quotienten bei gleichzeitigem Anstieg der Aldosteronausscheidung im Urin (Nach SCHWIEGK 1955)

Unsere Untersuchungen am Zellmodell des Erythrocyten zeigen nun, daß bei den verschiedensten Versuchen die zu einer Verminderung der Blutmenge fuhren, im Sinne der genannten Arbeitshypothese der Na/K Quotient dieser Zellen absinkt Die Abb 5 zeigt einen mehrtagigen Salzentzug durch Kationen

austauscher Bereits am 1 Tag vermindert sich der Na/K Quotient der Zellen und der Zellwassergehalt nimmt ab In den folgenden Tagen werden diese Abweichungen noch deutlicher. Sie sind ge folgt vo
dung im
Weise u
tienten

Ganz ähnlich nach 6stundigem passiven Stehen hier war bei allen 8 untersuchten Personen ein Absinken des cellulären Na/K Quotienten, gefolgt von einer gesteigerten Aldosteronausscheidung im Urin zu beobachten, wenngleich die Zellveränderungen bei dieser Versuchsanordnung geringgradiger waren

Auch nach Blutentnahme von 300—500 cm³ bei insgesamt 7 Personen wurde die geschilderte zeitliche Abfolge von Zellver

Zeitpunkt statistisch signifikant

Nach Ascitespunktion beobachteten wir die gleiche Verände

Die renale Aldosteronausscheidung nahm am 1—3 Tage zu und blieb dann uber langere Zeit deutlich erhoht Einzelheiten s b Schwiegk (1959)

Diese Untersuchungen stützen unsere Arbeitshypothese, daß intracelluläre Elektrolytveranderungen als Auslöser der veränder ten Aldosteronproduktion bei Verminderung des Blutvolumens zu diskutieren sind Dies gibt eine plausible Erklärung für die durch zahlreiche Versuche gesicherte Korrelation von Volumen veränderungen im Kreislauf, Änderungen der Natrium- und *Wasserausscheidung in der Niere und der Aldosteronproduktion* Es hat weiter den Anschein, als ob die nun erhöhte Steroidpro duktion ihrerseits im Sinne einer Art Rückkopplung den Na/K Quotienten der Zellen wieder normalisiert

Es gibt noch andere Hinweise in der Literatur, die dafur

u. a. 1956; Cohn 1955; van Buchem u. a. 1956); ferner steigt unter Substitutionsbehandlung des M. Addison mit Aldosteron der Na/K-Quotient von Erythrocyten deutlich an (Koczorek u. a. 1959); ebenfalls unter Aldosterongaben nach experimenteller Adrenalektomie in den Muskelzellen (Kruck 1959) und schließlich in vitro in Erythrocyten durch Hemmung des cellularen Natriumausstoßes (Friedman und Friedman 1958).

Es mag heuristischen Wert haben, den Na/K-Quotienten von Zellen als auslösenden Parameter für die gesteigerte Aldosteronproduktion zu betrachten. Die auf S. 70 geschilderten Acidose [illegible]

zwangsläufig auch auf die Verteilung der übrigen Ionen, z. B. Kalium und Wasserstoffionen aus (Abb. 4). Es ist daher möglich, daß das Zell-p_H für die Auslösung der Aldosteronproduktion eine Rolle spielt. Hierauf weist ein Versuch von Koczorek und Wolff (1959) hin, die bei experimenteller NH_4Cl-Acidose bei 3 Versuchspersonen neben der Verminderung des Na/K-Quotienten eine beträchtliche Mehrausscheidung von Aldosteron fanden. Umgekehrt konnten wir bei Verabreichung von 100 mg DOCA bei gesunden [illegible]
auch bei [illegible]
schiebunge[illegible]
Berning [illegible]

Es war unsere Absicht, am Modell der roten Blutzelle die [illegible]

[illegible] Konzentrationsveränderung [illegible] Einblick in die Verhältnisse des Intracellularraumes gestatten, erst die Kenntnis der Ionenverteilung und der osmotischen Vorgänge an der Zellmembran erlaubt eine genauere Beurteilung der jeweiligen Stoffwechselsituation. Ferner sind solche intracellularen Vorgänge für die Wechselwirkung zwischen Nierenfunktion und übrigem System von Bedeutung. Die Zellmembran des Erythrocyten des Menschen eignet sich für solche grundlegenden Studien über Grenzflächenprobleme sehr gut und ist an diesen elementaren Zellfunktionen in ähnlicher Weise beteiligt wie andere Zellen; sie kann daher als einfaches Modell für derartige, sonst kaum durchführbare Untersuchungen benutzt werden.

Zusammenfassung

1. Unter verschiedenen experimentellen und klinischen Zustands

gehalt

auslosen

Summary

3. The cation content of the cells is determ ned by phys ological chemical
... the d strib t on of the cations and by the active

4 In further experiments alterations in the water and electrolyte content of the cell were studied in response to diminution of the blood volume (venesection standing test salt withdrawal ascites paracentesis) We found that the rise in urinary aldosterone excretion was invariably preceded by a decrease in the cellular Na/K quotient The results of these experiments afford evidence in favour of SCHWIEGK's working hypothesis that aldosterone production is precipitated by changes of a metabolic nature in receptor cells as yet unidentified

Résumé

1 Les auteurs ont étudié la teneur des érythrocytes en sodium, potassium et eau dans diverses conditions expérimentales et cliniques La teneur des *érythrocytes en eau et en électrolytes est très différente de celle du liquide* extra cellulaire et ressemble beaucoup à celle d autres cellules de l organisme Les variations physiologiques sont faibles (Na 16 4 ± 0 3 mval/l K 81 1 ± ± 0 96 mval/l H_2O 65 7 ± 0 17 poids %)

2 En cas de surcharge hydrique simple les cellules obéissent à la fonction osmométrique lorsqu on augmente l osmolarité du sérum par du glucose, il n y a pas de déshydratation cellulaire mais — par suite du transport actif de glucose à travers la membrane cellulaire — une augmentation de la teneur cellulaire en eau La signification physiologique de ces constatations est examinée en se fondant sur l exemple des osmorécepteurs de VERNEY

3 Le taux des cations dans les cellules est determiné par des mécanismes de répartition chimio physiologiques et par le transport actif d ions en rapport direct avec le métabolisme Le quotient Na/K de la cellule (chiffre normal 0,20 ± 0 0087) s est revélé un bon indice des modifications de l équilibre fluide des cations Une inhibition des processus energétiques l'effet des stéroides et des modifications de la concentration intracellulaire des ions H^+ modifient le taux des cations dans la cellule

4 Dans d autres experiences les auteurs ont étudié les modifications cellulaires de l eau et des electrolytes lorsque le volume du sang diminue (saignée test orthostatique privation de sel ponction d ascite) Ils ont trouvé que l augmentation de l excretion urinaire d aldostérone est re-
lièrement précédée d une baisse des quotients cell
de ces expériences confirm
laquelle des modificatio
d aldostérone dans des c

Literatur

BARTTER F C E G BIGLIERI P PRONOVE and C S DELEA In An International Symposium on Aldosterone Hg A F MULLER and C M O CONNOR London Churchill 1958 p 100 — BARTTER, F C G W LITTLE L L DUNCAN and C S DELEA J Clin Invest 35 688 (1956) — H BERNING J G RAUSCH STROOMANN u H SAUER Dtsch med Wschr 83 785 (1958) — BURNOFF M v u G RIECKER (a) Biochem Zschr 1959 (im Druck) (b) 1959 in Vorbereitung — BUCHBORN E Klin Wschr 35 717 (1957) — BUCHEM F S P VAN H DOORENBOS and H S ELINGS Lancet 1956 II 237

CHALMERS T M M G FITZGERALD A H JAMES and H SCARBOROUGH Lancet 1956 I 127 — CONN J W J Laborat Clin Med 45 3 (1955) 45 661 (1955)

DARROW, D C J Pediatr 26 519 (1945), in Metabolic Aspects of transport across cell membranes Madison The University of Wisconsin Press, 1957, p 23

EGGLETON, M G J Physiol 115, 482 (1951) — ELKINTON, J R, and T S DANOWSKI The body fluids Baltimore Williams and Wilkins 1955

FINE, D, L E MEISELAS and CH AUERBACH Clin Res Proc 4 126 (1956) — FRIEDMAN, S M, and C L FRIEDMAN Experientia (Basel) 14 1 (1958)

GAUER, O H, u J P HENRY Klin Wschr 34, 356 (1956)

KOCZOREK, KH R, J KARL, G RIECKER, M EICKE u H P WOLFF Dtsch med Wschr 84, 1134 (1959) — KOCZOREK, KH R, u H P. WOLFF Unveroffentlicht 1959 — KRUCK, F Klin Wschr 37 (1959) (im Druck)

LE FÈVRE P G In Active transport and secretion Symposia No 8 Soc Exper Biol (Bangor, July 1953) Cambridge Acad Press 1954, p 118 — LUETSCHER, J A, and B J AXELRAD Proc Soc Exper Biol Med 87 650 (1954)

MAIZELS, M In Active transport and secretion Symposia No 8 Soc Exper Biol (Bangor, July 1953) Cambridge Acad Press 1954, p 202 — MARSDEN and NEIHOFF Meeting Uppsala Med Soc 1958 — MULLER A F, A M RIONDEL and R S MACH Lancet 1956 I, 831.

NICHOLS, G, u N NICHOLS J Clin Invest 32, 113 (1953)

RIECKER G [illegible]
BUBNOFF Klin [illegible]
Med 132, 102 ([illegible]
physiol pharmac [illegible]
of respiratory Physiology Randolph Field Texas 1954

[illegible]

Clin Med 49, 661 (1957)

USSING, H H In Ion transport across membranes New York Academic Press 1954

VENNING, E H, and I DYRENFURTH J Clin Endocr 16, 426 (1956) — VERNEY, E B Naunyn Schmiedebergs Arch exper Path 205, 387 (1948)

WILBRANDT, W Pflugers Arch Physiol 241, 302 (1939) In Hoppe Seyler ThierfeldersHandbuch der physiologisch und pathologisch chemischen Analyse etc 10 Aufl, Bd II, Berlin 1955, p 49, Schweiz med Wschr 89 363, 1959 — WOLF, A V, and M E McDOWELL Amer J Physiol 176, 207 (1954) — WOLFF, H P, u KH R KOCZOREK Personliche Mitt [illegible]

Diskussion

HOLTMEIER Haben Sie Kationenaustauscher benutzt in denen Kalium vorhanden war? Wenn Sie bei Untersuchungen des Na^+/K^+ Quotienten gleichzeitig mit Kationenaustauschern arbeiten muß man skeptisch sein

RIECKER Es wurden NH_4 beladene oder K beladene Austauscher substanzen verwendet Bei beiden sind die Veränderungen gleichartig

HOLTMEIER Haben Sie Stuhluntersuchungen gemacht bzw vollständige Mineralbilanzen um die Kationenaustauscherwirkung zu kontrollieren?

RIECKER Es handelt sich hierbei nicht um Bilanzuntersuchungen ... Natrium ... dem ... lerten

... r Ver... en haben Sie gesagt daß S e ... haben das ist ... hat (1,7) Tritt ... ng der ... ht da

... ägt bei ... alysen ... trolyt ... m und ± 0 96

HERKEN Die Erythrocyten werden gewaschen?

... werden innerhalb 15 min nach Entnahme ... hen weil sich ... ndern könnte ... Plasmafehlers

HERKEN Ich hatte gern noch eine Antwort auf ... erste Frage ... nach Ihrer Ansicht zu der Veränderung des Na/K Quo...

... den Veränderungen

... h in anderen Zellen ... rzellen oder in den ... Hormonproduktion ... Verhältnis einzelner ... absoluten Kationen ... n auslösend auf die

Hormonproduktion wirken. Andererseits wirken sich pH-Veränderungen auch auf die Zellelektrolytbestände aus, wie unsere Versuche zeigten und es schon lange bekannt ist.

vielen vorliegenden Untersuchungen kein Zweifel offen ist, auf [illegible] Weise diese vermehrte Aldosteronproduktion ausgelöst ist. Hierfür bieten

Zellen

SCHWIEGK Wir d skut eren als Arbe tshypotl ese daß die intra cellulären Veränderungen entwe ler des Natr um oder des Na/K Quotienten oder des p_H die Ald osteronprod iktion ste iern

KUSCHINSKY Wenn auch d e Erythrocyten als Zellmodell in vielen Fällen

Zellen sehr vors cht g sein

Sie erwähnen ferner den Versuch von VERNEY der bei intravenöser

RIECKER Es ist r chtig daß d e An onenpermeab l tat am Erythro cyten eine andere ist als be spielsweise an M iskelzellen Vergleichbar sind aber die stat onaren Kationenkonzentrat onen und die Eigenart aktiver Ionentransporte wenngleich quantitat v versch eden

D r Glucoseabfall nach einer hypertonischen Glucoseinfus on dauert mehr als 60 D es bedeutet daß auch bei langsamer intravenoser Infusion eine erhöhte Glucosekonzentration d e zentralen Osmoreceptoren erre cl t

Werte wie der Mensch und eine andere verhält sich wie der Hund Te

gehalten wird

Und dann habe ich noch eine Frage an Sie. Was passiert, wenn Sie beim Normalen, wo Sie finden, daß unter den Bedingungen, unter denen die endogene Aldosteronproduktion gesteigert ist, auch der Natriumgehalt der Erythrocyten ansteigt, was passiert, wenn Sie dann Aldosteron langsam infundieren und damit ähnliche Verhältnisse schaffen wie bei endogener Sekretionssteigerung?

leistet.

Die Kationenkonzentrationen des menschlichen Erythrocyten sind von der Zusammensetzung der extracellularen Flussigkeit weitgehend unabhängig Dieses Ungleichgewicht wird an der roten Zelle durch den

reichen

heraus, vorher mussen Sie aber um uberhaupt etwas aussagen zu konnen

HUNGERLAND: Ich habe mich gefreut daß Sie auf das Hirnödem

Tatsachlich vermuten wir ja haufig nur das Hirnödem und injizieren Glucoselosung Wir wissen also noch nicht einmal so ganz genau ob wirklich

haben

[illegible]

uberschussig ausgeschiedene oder retinierte Natriummenge etwa als physiologische Kochsalzlosung ausgeschieden oder retiniert ware Das ist aber tatsachlich in gar keiner Weise der Fall Manchmal entspricht der Gewichtsverlust fast auf das Gramm genau der uberschussig ausgeschiedenen Natriummenge dann aber sehen wir wieder daß die Natriumbilanz in gar keiner Weise das Verhalten des Korpergewichts erklart Das sehen wir auch manchmal wenn bei der Ausschwemmung des nephrotischen Ödems ein Harn ausgeschieden wird dessen Zusammensetzung sehr weitgehend der des Serums entspricht

[illegible] erschiedenen

Aber aus allen Bilanzen geht nicht nur diese Tatsache hervor sondern auch die andere daß eine sog trockene Natriumretention bestehen muß

Ich mochte noch auf eine zweite Tatsache hinweisen die wir aus unseren [illegible] daß wir bei einem

im

las

ro

nd

ER

weise die Natriumkonzentration im Harn etwa 150—200 maq/l betragen

HOLTMEIER Was den Na/K Quotienten betrifft scheint sich mir dieser bei Ödembildung vornehmlich allein durch die Natriumausscheidung zu ändern und durch die Kaliumausscheidung wesentlich geringer

stellt man eine gewisse Übereinstimmung zwischen dem Verhalten des Elektrolyt-Quotienten in den Erythrocyten zur Aldosteronausscheidung fest, da in der postoperativen Phase die Aldosteronausscheidung oft beträchtlich ansteigt. Wenn man aber während und nach der Operation zur Konstanterhaltung des intravasalen Volumens fortlaufend im Dauertropf Dextran zuführt, dann verändert sich nur der Na/K-Quotient in den Erythrocyten, während die Aldosteron-Ausscheidung nicht ansteigt. Das würde nach meiner Ansicht dafür sprechen, daß dem Verhalten des intravasalen Volumens eine größere Bedeutung für die Aldosteronsekretion zukommt als der Verschiebung des Na/K-Quotienten.

Riecker: Die Ergebnisse von Herrn Friedberg bestätigen z. T. unsere Erfahrungen. Während der Operation (11 Fälle extracorporaler Kreislauf) kommt es zu einer acidotischen Verschiebung des Blut-p_H zu einem Absinken des Na/K-Quotienten in den roten Blutzellen bis etwa 1 Tag post operationem. Mit Ansteigen der Aldosteronausscheidung im Urin in den folgenden Tagen (Wolff und Koczorek) normalisiert sich das p_H im Blut oder es wird sogar alkalotisch (renale Bicarbonatretention!) und der Na/K-Quotient der Zellen steigt stark an. Auch diese Beobachtungen würden zu unserer Arbeitshypothese über die Auslösermechanismen bei der Volumenregulation passen. Ich möchte aber einräumen, daß die zeitlichen Relationen solcher Veränderungen von Gewebe zu Gewebe sehr verschieden sein können und zwar entsprechend den verschieden großen Ionenumsetzungen einzelner Zellarten.

V. Friedberg: Wenn ich nun die Volumenreceptoren von Gauer hier heranziehe?

Riecker: Die Gauerschen Volumenreceptoren erzeugen eine akute Wasserdiurese, keine Elektrolytausscheidung. Außerdem ist der Gauer-Henry-Reflex im chronischen Versuch nicht nachzuweisen.

Müller: Wie erklären Sie sich dann die Tatsache, daß Herr Friedberg durch Dextran das Ansteigen des Aldosterons verhindern kann, obwohl der Na/K-Quotient in den Erythrocyten tief bleibt, d. h. sich nicht unterscheidet vom postoperativen Quotienten ohne Dextran?

Zweitens: Wie erklären Sie sich die Tatsache, daß im Falle Ihrer experimentellen Acidose der Aldosteronanstieg erst nach 24 Std. erfolgt? Andererseits wissen wir, daß sich durch Lagewechsel die Aldosteronausscheidung in 30—60 min ändern kann. War die Zellacidose wirklich das auslösende Moment, so sind solche Zeitunterschiede schwer zu verstehen.

Drittens: Wie erklären Sie sich im Rahmen Ihrer Theorie die Bartterschen Versuche, in denen er zeigen konnte, daß die Vagusdurchtrennung die Aldosteronregulation ändert? Wäre es nicht möglich, die Volumenreceptoren unter dem gleichen Gesichtspunkt wie die Baroreceptoren zu betrachten, d. h. lokale Veränderungen des Blutdrucks oder des Blutdurchflusses als verantwortliche Stimuli zu bezeichnen?

Riecker: 1. Zu den bisher unveröffentlichten Versuchen von Herrn Friedberg kann ich erst Stellung nehmen, wenn ich die genauen Versuchsbedingungen und Ergebnisse kenne.

2. Die intracellulären Elektrolytveränderungen treten in unseren Untersuchungen sowohl im Stehversuch als auch nach Aderlaß auf. Hierbei steigt auch — nach den Untersuchungen von Wolff und Koczorek aus unserer Untersuchungsgruppe — die Aldosteronproduktion schnell an. Hier handelt es sich also um akute und bruske hämodynamische Veränderungen. Nach Ascitespunktion, Salzentzug und Acidose durch mehrtägige

Gaben von Ammoniumchlorid dagegen sind die Elektrolytveränderungen der Erythrocyten progredient über mehrere Tage. Auch der Aldosteronanstieg erreicht erst nach einigen Tagen seine volle Höhe. Eine weitere Möglichkeit wäre, wofür eine ganze Reihe von experimentellen Befunden spricht, daß es auch eine direkte nervale Beeinflussung der Aldosteronproduktion gibt (FARRELL), so daß es neben den langsamer anlaufenden humoralen eine schneller anlaufende nervale Steuerung der Aldosteronproduktion geben könnte. Bei der akuten Regulation von HENRY und GAUER handelt es sich um eine reine Wasserdiurese.

Es kommt uns lediglich darauf an, festzustellen, daß celluläre Veränderungen der Kationenkonzentration der erhöhten Aldosteronausscheidung vorausgehen, wenn man auf irgendeine Weise das Blutvolumen vermindert.

MÜLLER: Ja, wenn Sie natürlich die Sache auseinanderreißen in eine akute und eine chronische Aldosteronregulation, dann kann man darüber nicht diskutieren. Für den akuten Aldosteronwechsel scheint mir die hämodynamische Theorie immer noch etwas glaubhafter als Schwankungen in der Zellkomposition.

HOLTMEIER: Es ist eigenartig, daß bei der Bilanzuntersuchung unter Gabe eines Diureticums ungefähr 3 Tage nach der Diurese die Urinausscheidung von Natrium bei einer größeren Anzahl von Patienten auf enorm niedrige Werte absinkt. Wir vermuteten, daß zu diesem Zeitpunkt bereits (oder erst) eine Aldosteronausschüttung einsetzen konnte. Die Patienten scheiden die Ödeme aus, und ganz plötzlich sinkt Natrium im Urin evtl. von Werten von etwa 100 mäq/Tag auf 0,1 ab. Dieser Zustand kann tagelang andauern ohne Gewichtszunahme. Demnach wäre ein Einsetzen der Aldosteronausschüttung bereits zu diesem Zeitpunkt möglich.

Ich möchte noch etwas kritisch bemerken. Ich bin nicht ganz einverstanden, daß Sie von einem Na/K-Quotienten als Anreiz zur Aldosteronausschüttung sprechen. Zur Natriumausscheidung bzw. Veränderungen im Natriumhaushalt besteht nach allen Literaturberichten zweifellos ein Zusammenhang. Aber ich sehe keinen Beweis, warum die Aldosteronausschüttung etwas mit Kalium zu tun haben soll, denn Aldosteron hat zu Kalium keine allzu große Affinität. Wenn Sie Natrium in der Zufuhr drosseln und geben Aldosteron, dann geschieht im Kaliumhaushalt nichts. Es wird nicht im Urin vermehrt ausgeschieden. Wenn Sie aber Natrium zugeben, wird sofort eine bestimmte Menge Kalium für das retinierte Natrium eliminiert. Es besteht also nur über den Weg der Natriumretention eine Beziehung zum Kaliumhaushalt. Dieser Mechanismus des $Na^+ \to K$-Austausches spielt ja in vielen Situationen eine Rolle und kann artefiziell erzeugt werden. Wenn Sie z. B. einem Gesunden Natriumbicarbonat geben, scheidet er auch ohne Aldosteron Kalium dafür aus. Selbstverständlich muß eine ausreichende Belastung stattfinden. Wenn Sie Natriumbicarbonat in Tabletten geben oder eine Na-Lactatlösung lange genug infundieren, können Sie eine Hypokaliämie erzeugen. Genügt es nicht, wenn Sie die Aldosteronausschüttung nur vom Natrium abhängig machen? Zwangsläufig tritt mit jeder Änderung des Natriumhaushaltes eine Quotientenveränderung auf, so daß Sie schon beweisen müssen, warum ausgerechnet Kalium eine Rolle spielt. Schließlich kann man auch zum Ca^{++} und Mg einen Quotienten bilden, der auch funktionieren würde, weil sich das Natrium ändert.

Der Quotient Na^+/K muß irgendwie bewiesen werden. Er darf nicht ein rechnerischer Quotient sein. Wenn z. B. ein Patient 10 l Ödem ausschwemmt, dann schwemmt er viel Natrium, aber wesentlich weniger

Kalium aus. Aber da eben viel Natrium ausgeschieden wird, ist der Quotient zwangsläufig stark verändert. Was hat das im Grund genommen mit Kalium zu tun? Ein Ca^{++} oder Mg^{++} Quotient würde sich genau so ... und in diesem Fall berechnen lassen.

... gegen die Bedeutung
beruht
... ird und
daß dann Natrium ... schieden
wird, wobei vergleichsweise mehr Natrium ... schieden
wird. Der Addison-Kranke hat sowohl intra- wie extracellulär ... niedrigen Natrium- und einen hohen Kaliumgehalt. Beim Connschen Syndrom ist der Natriumgehalt in der Muskulatur hoch, der Kaliumgehalt tief. Es liegt also nahe, bei Aufstellung von Beziehungen zur Aldosteronwirkung sowohl das Natrium als auch das Kalium zu berücksichtigen. Unsere Untersuchungen beziehen sich ja ausschließlich auf intracelluläre Veränderungen. Sie sagen, wenn Sie Natrium in der Zufuhr drosseln und Aldosteron geben, dann geschieht im Kaliumhaushalt gar nichts. Sie haben aber die intracellulären Veränderungen überhaupt nicht untersucht. Sie sagen, wenn man einem Gesunden Natriumbicarbonat gibt, dann scheidet er auch ohne Aldosteron Kalium aus. Sie haben die Aldosteronproduktion unter diesen Bedingungen aber gar nicht untersucht. Wenn Sie mit Natriumbicarbonat oder Natriumlactat eine intracelluläre Alkalose erzeugen, ändern sich die intracellulären Elektrolytkonzentrationen, wie Herr RIECKER gezeigt hat. Wenn Sie sagen, daß bei jeder Änderung des Natriumhaushaltes eine Quotientenveränderung auftritt, so kann ich nur sagen, dafür bleiben Sie jeden Beweis schuldig, falls Sie den intracellulären Quotienten meinen. Wenn ein Patient 10 l Ödem ausschwemmt, dann schwemmt er vornehmlich extracelluläre Flüssigkeit, d. h. viel Natrium und wenig Kalium aus, dadurch braucht der intracelluläre Quotient keineswegs zwangsläufig stark verändert zu werden, wie Sie sagen. Herr RIECKER hat ja gezeigt, daß tatsächlich Korrelationen zwischen dem intracellulären Na/K-Quotienten und der Aldosteronproduktion bestehen. Er hat aber auch betont, daß das intracelluläre p_H sich ändert. Vielleicht könnte man auch eine Beziehung zum intracellulären Natriumquotienten errechnen. Worauf es uns ankam, ist, zu zeigen, daß sich überhaupt unter diesen Bedingungen intracelluläre Wasser- und Elektrolytveränderungen abspielen. Der Na/K-Quotient ist in diesem Zusammenhang keineswegs ein unbegründeter rechnerischer Quotient. Ob der Na/K-Quotient die beste und engste Korrelation bietet, ist noch offen. Es gibt eine ganze Reihe von Einflüssen, die auch neben dem Aldosteron den intracellulären Na/K-Quotienten verändern können. Das Natrium ist in der Zelle offenbar im wesentlichen osmotisch frei, das Kalium zu großen
Teilen gebunden an ... und Eiweiß, imme... wenn Glykogen und
Eiweiß aufgebaut w... intracellulär au... gebraucht. Wir
wissen nicht, wievie... ellularen Ka... scher Bindung
und wieviel als osm... betrachten ist ... n im Augen-
blick nich... „Besser ... lediglich K... ischen Aldo-
stero... laren Nat... eränderungen
aufg...

... ärer K... h „Natrium
... zieh... atrium und
bei ... KER ... K^{+} Aus-
Ka... lo... ktionen,
tau... sondern
die

RIFCKER De Aldosteronprodukt on wird geste gert wenn man

[illegible]

rungen der Nebennierenrindensekret on zustande kommt

GFSSLER Ich mocl te f agen w e bei Alkalose d e Erythrocyten er haltn s e sind

RIECI ER Be e ner metabo ischen Alka ose durch e nmal ge Cabe von 20 g NaHCO n mmt das Zell p_H wen ger stark zu als n der extracellularen Flussgke t (Donnan Fegel ferner ste gen d e Natrium und Kal um konzentrat onen n den Zellen an Der Vorgang ist demjen gen be metabol scher Ac dose entgegenge etzt

D r Zuwachs an Z l Ka um n den roten Z llen geht m t einer Hypo kal am e e nher Umgekehrt geht d e Verminderung des Zellkal

metabolischer Acidose mit einer leichten Steigerung des Serumkaliums einher. Wir sehen also, daß sich der Zellinhalt p_H abhängig ändert, und zwar nicht gleichsinnig den extracellularen Konzentrationen. Ich verweise auf die früheren Befunde von DARROW an Muskelzellen mit ähnlichem Resultat.

RICHTERICH: Wie verhalten sich die Erythrocyten-Elektrolyte bei einer respiratorischen im Gegensatz zur metabolischen Acidose? Stehen die dabei erhobenen Befunde in Übereinstimmung mit Ihrer Hypothese?

RIECKER: Respiratorische Acidosen haben wir nicht untersucht.

METH: Es wurde mich noch interessieren, wie groß die p_H-Verschiebungen waren, die Sie gemessen haben.

muskeln gefunden wurden.

SCHWIEGK: Wie interessant diese Probleme sind und wie schwierig ihre völlige Klärung ist, geht aus der sehr lebhaften Diskussion hervor. Ich darf nur noch einmal abschließend sagen, daß im Organismus ja zahlreiche

[1] J. Clin. Invest. 38, 720 (1959).

Enzymatische Vorgänge bei der Harnbereitung. Biochemie

Von

R. Richterich

> Le rein ne doit donc pas être consideré comme un filtre d'une manière absolue; il faut tenir compte de l'action propre sur les produits qui le traversent.
>
> C. Bernard 1858

I. Klassifikation der Transportmechanismen

Die Konstanthaltung der cellularen Zusammensetzung im steten Wandel der Bausteine und der pericellularen Flussigkeit ist *wohl die erstaunlichste Leistung der lebenden Zelle*. Bei ununterbrochen wechselndem Angebot an Elektrolyten und Metaboliten trifft sie ihre Auswahl, transportiert geeignete Substanzen in ihr Inneres, speichert diese, wandelt sie um und eliminiert nicht mehr weiter verwertbare Stoffe. Mit der Evolution der Lebewesen und

en hat

Stoff

Fahig

sportes

gegen einen Konzentrationsgradienten zu einer unerhorten Vollkommenheit gereift. Diese Prozesse lassen sich, wie die physiologische Forschung gezeigt hat, auf drei Grundmechanismen reduzieren: die Filtration, die Ruckresorption und die Sekretion (*2, 3*). Bei diesen drei Vorgängen spielen einerseits physikalisch-chemische, andererseits biochemische Reaktionen eine Rolle. Fur eine systematische Darstellung der enzymatischen Mechanismen der Harnbereitung ist allerdings die Zeit noch nicht reif, und die vorliegende Darstellung wird sich darauf beschranken mussen, auf einzelne Schnittpunkte der physiologischen und biochemischen Forschung hinzuweisen. Dazu scheint es vorteilhaft, zunachst eine kurze Einteilung der wichtigsten Transportmechanismen der Niere zu geben (*4—10*).

1. Bei allen Permeabilitatsprozessen spielen *physikalisch-chemische Vorgange* eine wesentliche Rolle. So wird z. B. die

Bildung des Primarharnes durch die glomerulare Filtration rein mechanistisch gedeutet und das Glomerulum dabei als passiver Filter aufgefaßt Dementsprechend erwarten wir eine relativ geringe biochemische Differenzierung dieser Struktur

Zur Biochemie des Glomerulums Durch Sieben und fraktionierte

McCANN (13) fand in mit den isolierten Glomerula ... tativ sehr wenig differenziertes Enzymprofil (Tab 1) Besonders auffallend war der geringe Gehalt an Fumarase einem Enzym des Krebs Cyclus

Es muß hier allerdings darauf hingewiesen werden daß die Intaktheit der verschiedenen elektronenoptisch erkennbaren Feinstrukturen des Glomerulums (14) an die Stoffwechseltatigkeit der ... 7 ... wahrschein ... Nephrose ... n als bisher angenommen wurde

Weitere physikalisch chemisch determinierte Transportvorgange sind die Ruckdiffusion filtrierter Komponenten wie Harnstoff Kohlendioxyd und Ammoniak die vom Urin pH abhangige Diffusion nicht ionisierter schwacher Sauren und Basen (15) und die osmotische Ruckresorption von Wasser und Elektrolyten

2 Im Gegensatz zu diesen Vorgangen die sich mehr oder weniger passiv abspielen stehen alle jene Prozesse die wir als *aktiven Transport* oder *Transfer* bezeichnen Hierher rechnen wir zunachst den facilitated transport die physiologische oder ... der der Transport zwar einem

e
hl
ie
h
n

3 Eine relativ gut charakterisierte Gruppe bilden die *enzymatisch determinierten Transportvorgänge* Als Beispiele seien erwähnt die Ammoniakproduktion durch enzymatische Spaltung (Glutaminase I 1 und d Aminosäuren Oxydasen) von Glutamin und Aminosäuren die Bicarbonat Rückresorption durch die Carbonat Anhydratase und die Ausscheidung von Intermediär produkten des Krebs Cyclus Bei allen diesen Vorgängen wird das Substrat filtriert rückresorbiert intracellulär umgewandelt und ein Reaktionsprodukt sezerniert

4 An letzter Stelle erwähnen wir jene Transportmechanismen bei denen es bisher nicht gelang eine biochemische Umwandlung oder Bindung der transportierten Substanz nachzuweisen die aber an die Intaktheit bestimmter *energieproduzierender Fermentsysteme* der Zelle gebunden sind Als Beispiele mögen die Rückresorption von Glucose und Aminosäuren und die Sekretion von p Aminohippursäure und N¹ Methylnicotinamid dienen

Schon aus diesen wenigen Angaben geht hervor daß die formal als Filtration Rückresorption und Sekretion bezeichneten Vorgänge eine heterogene Gruppe bilden und daß diese Klassifikation eine künstliche vorwiegend methodisch bedingte ist Es wird eine der Hauptaufgaben der zukünftigen Nierenphysiologie sein die grob als Filtration Rückresorption und Sekretion bezeichneten Vorgänge in ihren physikalisch chemischen und biochemischen Einzelheiten näher abzuklären

II Eigenheiten der enzymatisch determinierten Transportsysteme

Von diesen vier Typen von Transportmechanismen seien die beiden letzten herausgegriffen und in der Folge etwas ausführlicher dargestellt Als erstes stellt sich die Frage nach den gemeinsamen Merkmalen und Eigenschaften dieser äußerlich so verschiedenartig erscheinenden Vorgänge Wir glauben daß die folgenden sechs Eigenheiten typisch für Transportvorgänge sind die wenigstens z T durch biochemische Faktoren determiniert werden

1 *Der Transport ist gerichtet* d h erfolgt immer nur in einer bestimmten Richtung durch die Zelle Für die Niere bedeutet dies daß ein Rückresorptionsmechanismus ausschließlich Moleküle aus dem Tubulusharn in den peritubulären Raum transferiert und ein Sekretionssystem den Transfer ausschließlich in der umgekehrten Richtung gewährleistet Ein großer Teil dieser Prozesse spielt sich in den proximalen Tubuli ab die eine ausgesprochen polare Struktur aufweisen wahrscheinlich das morphologische Korrelat zum gerichteten Transport

Der Transport von Phenolrot durch explantierte Tubulusepithelzellen

Die Frage eines Transportes in beiden Richtungen war während der letzten Jahre wiederholt Gegenstand von Diskussionen Berliner et al (22 23) wiesen als erste nach, daß Kaliumionen sowohl ruckresorbiert als auch sezerniert werden Diese Beobach

zwei raumlich getrennte Mechanismen Vor kurzem berichtete

Zellen sowohl eine Sekretion als auch eine Ruckresorption der durch denselben Mechanismus transportierten Substanzen erfolgen kann Sollte es gelingen diese Beobachtungen zu wiederholen so wäre dadurch das Kriterium des gerichteten Transportes von neuem in Frage gestellt Besonders wesentlich wird dabei sein den Nachweis zu erbringen daß sich die entgegengesetzt ablaufenden Vorgänge in derselben Zelle abspielen Vielleicht wird die Autoradiographie die bisher zur Klärung von Transportfragen noch ungenugend ausgenützt wurde, eine Entscheidung dieser Fragen ermoglichen

2 Kinetisch ist der enzymatisch determinierte Transfer dadurch ausgezeichnet, daß eine *maximale Transfergeschwindigkeit* erreicht wird Diese maximale Leistung wird bei der Niere als Tm (tubular mass) bezeichnet und ist fur jeden Transportmechanismus sei er ruckresorbierender oder sezernierender Art, charakteristisch

Hypothese von Shannon (4) Shannon versuchte mit Hilfe des

wieder in Glucose distal vom Transport... (A) ...
nente (B) zerfallt


$$A + B \overset{(I)}{\leftrightarrows} AB \overset{(II)}{\rightarrow} T + B$$

Dam t es in einem solchen System zu einem Tm kommt muß de Zerfall von AB (II) eine Reaktion erster Ordnung und seine Geschwindigkeit langsamer

dungserscheinungen aufweisen konnen

Die Zellkomponente B wird bei dieser Hypothese bald als Enzym bald als nicht enzymatischer Trager (Carrier) aufgefaßt Eine Entscheidung dieser Frage wird erst dann moglich sein wenn es gelingt diese Zellkomponente zu isolieren oder mindestens die Natur der Bindung zwischen A und B einwandfrei abzuklaren In den letzten Jahren hat sich WILBRANDT (*5 17*) besonders ein gehend mit der Kinetik solcher Transportmechanismen beschaf tigt Er konnte nachweisen daß diese Vorg nge auch als Enzym Substrat Reaktionen gedeutet werden konnen und daß die Kinetik in guter Übereinstimmung mit der Gleichung von Michaelis Menten steht In diesem Fall wird der Trager A gleich dem Enzym die

strieren ließen In neueren Arbeiten vertritt WILBRANDT (*?6*) die Ansicht daß beim Ionentransport moglicherweise Corticoide als Tragermolekule fungieren und daß es beimTransfer zu einer rever siblen Corticoidchel itbildung kommt

3 Die Transportvorgange konnen *durch geeignete Enzym inhibitoren gehemmt* werden Die Bedeutung der Hemmkorper fur die

Schadigungen der Zellmembran fuhren und nicht nur wie dies eigentlich gefordert werden muß zu einer biochemischen Lasion Dazu kommt daß die Mehrzahl der bekannten Inhibitoren un spezifisch ist und eine ganze Reihe von Enzymen zu blockieren vermogen Bei der Erforschung der Nierenphysiologie gelangten bisher vor allem drei Typen von Hemmkorpern zur Verwendung

Zunachst Substanzen, die durch kompetitive Hemmung ein Transportsystem blockieren Da bei den enzymatisch determinierten Prozessen, im Gegensatz etwa zum Ionentransport, ein Tm nachweisbar ist, fuhrt Belastung eines Transportsystems *mit mehreren* Substraten zu einer gegenseitigen Hemmung, wobei die relative Affinitat der einzelnen Substanzen zum Transportsystem die quantitativen Aspekte bestimmt Es handelt sich somit, wie bei der kompetitiven Enzymhemmung, um einen Spezialfall des „biologischen Antagonismus" Als Beispiel sei die Hemmung der p Aminohippursäure Sekretion durch Phenolrot, p Chlorphenolrot Diodrast und Penicillin erwahnt *An zweiter Stelle folgt* die spezifische Enzymhemmung, die kompetitiv [z B Hemmung der Succinat Dehydrogenase durch Malonsaure (*26a*)], nicht kompetitiv oder unkompetitiv [z B Hemmung der Carbonat Anhydratase *durch Acetazolamid (27)] sein kann Schließlich kennen wir* noch die unspezifische Hemmung durch Zellgifte, die den Energiestoffwechsel an irgendeiner Stelle unterbrechen und so die Energiebereitstellung fur endergone Transportmechanismen blockieren (z B Cyanid, Jodacetat, 2 4 Dinitrophenol)

malen Tubulus contortus Verletzung der Zellen, z B durch Anschneiden (*28*), hat zur Folge daß der Transport ausfällt Über die Beteiligung der submikroskopischen Organellen bei Transferprozessen sind wir noch schlecht orientiert Beim Phenolrot Transport kommt es zu einer diffusen Anfarbung der Transportzellen und nicht zu einer selektiven Anhaufung in bestimmten Zellbezirken Die Abhangigkeit dieses Prozesses von der Zellatmung und vom Krebs Cyclus laßt aber eine Beteiligung der Mitochondrien als sehr wahrscheinlich erscheinen Interessant sind in diesem Zusammen

Zentrifugation konnten neben den ublichen Zellfraktionen [illegible] kleinen und großen Tropfchen erhalten werden Bei diesen Tröpfchen

tatsachlich reversibel sind

Daß bei diesen Transportmechanismen auch wenn es um die selbe Substanz geht Speciesdifferenzen vorkommen zeigen Untersuchungen uber den Transport von p Aminohippursaure und uber die Ammoniakausscheidung Mit diesen Beispielen soll vor allem vor unberechtigten Verallgemeinerungen auf Grund einiger Modellexperimente gewarnt werden

ziehung

Speciesdifferenzen in der Ammoniakausscheidung PALMER und HENDERSON (36) wiesen mit Hilfe der von ihnen eingefuhrten Methode zur PH Bestimmung als erste eine Korrelation zwischen Urin PH und Ammoniak

Produk ... usdehnung
dieser ... ltnisse wie
beim M ... Verhalten
hat w ... ische und

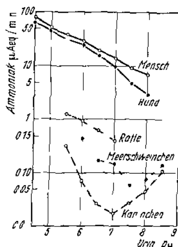


Abb. 1. Beziehung zwischen Urin-p_H und Ammoniakausscheidung beim Menschen, Hund, bei der Ratte, beim Meerschweinchen und Kaninchen

wies damit als erster auf überzeugende Weise nach, daß die Wasserstoffionenkonzentration des Urins das Säure-Basen-Gleichgewicht des Organismus widerspiegelt und damit auch eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung des «milieu interieur» spielt. Wenige Jahre später veröffentlichte SALKOWSKI *(45)* seine grundlegenden Beobachtungen über die Veränderungen des Urins bei der Säurevergiftung, d. h. bei der akuten metabolischen Acidose. Ihm verdanken wir den ersten Hinweis darauf, daß es bei dieser Störung des Elektrolyt- und Wasserstoffionenhaushaltes zu einer starken Zunahme der renalen Ammoniakausscheidung kommt. Es fiel ihm auch bereits auf, daß der Hund eine viel höhere Ammoniakausscheidung besitzt als das Kaninchen. WALTER *(46)* an der Klinik von NAUNYN untermauerte diese Erkenntnisse durch sorgfältige quantitative Studien. Er wies nach, daß z. B. ein Kaninchen bereits durch *0,9 g/kg Salzsäure getötet* wird, während der Hund diese Dosis leicht erträgt. Besonders bedeutungsvoll war seine Folgerung, daß die Säuretoleranz des Hundes mit dessen sehr hoher Ammoniakausscheidung in kausaler Beziehung stehen müsse. Er *interpretierte* damit teleologisch die Ammoniaksekretion als wichtigen Mechanismus für die Protektion des Organismus gegen eine Vergiftung mit metabolischen oder fixen, d. h. durch Ausatmung nicht eliminierbaren Säuren. Eine Betrachtung der Abb. 1 zeigt, daß die Ammoniakausscheidung beim Kaninchen und Meerschweinchen einerseits, beim Hund und Menschen andererseits um ...

5. *Die Transportmechanismen sind spezifisch in bezug auf die*
... Mechanismus ver
... t in irgendeiner
... ren. Besonders

vielversprechend fur die Erforschung der Spezifität scheinen die neueren klinischen Forschungen uber die hereditaren biochemischen Mißbildungen der Niere Von diesen sei die renale Aminoacidurie als Beispiel herausgegriffen

Aminosauren Ruckresorption und renale Aminoacidurien (47 48) Auf Grund von tierexperimentellen Beobachtungen wurden fur die Ruckresorption der Aminosäuren drei Mechanismen postuliert einen fur die Ruckresorption von Arginin, Histidin und Lysin einen fur Leucin und Isoleucin und einen dritten fur das Glykokoll Wahrend der letzten Jahre

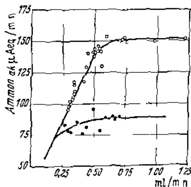
Auf Grund des Studiums der Nierenphysiologie einer großen Zahl solcher Individuen besonders auch heterozygoter Merkmalstrager wird es vielleicht einmal moglich sein eine Genkarte der Nierenfunktionen der verschiedenen Nephronanteile zu konstruieren ahnlich wie dies von den Genkarten der Drosophila her

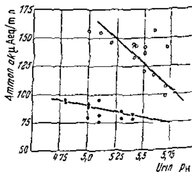
solcher Art hat namlich gezeigt daß die Struktur verandert sein kann So ist z B beim De Toni Fanconi Syndrom der unmittelbar an das Glomerulum anschließende Teil des Nephrons

schwanenhalsartig verlangert und das Segment des proximalen Tubulus verkurzt (*56*) Falls wir annehmen daß die Ruck*resorp*tionsprozesse an einige wenige Tubuluszellen gebunden sind so konnte es sich bei einzelnen dieser Erkrankungen um einen morphologischen Defekt des Nephrons handeln Dem widerspricht allerdings unsere gegenwartige Vorstellung uber die Lokalisation der Ruckresorptionsmechanismen

6 Fahigkeit zur enzymatischen oder metabolischen Adaptation Ein charakteristisches Merkmal der lebenden Zelle ist ihre Fahigkeit unter bestimmten exogenen Einflussen ihr Enzymprofil quantitativ zu verandern und bestimmten Umweltbedingungen anzupassen Diese gelegentlich zweckmaßig erscheinende gelegentlich aber auch ratselhafte Veranderung des Enzymmusters wird als Adaptation oder Induktion bezeichnet das auslosende Agens als Induktor Bei der Niere wurde dieses Phanomen bisher noch wenig untersucht Am meisten Unterlagen besitzen wir uber die Veranderungen einiger Ammoniak produzierender Enzyme

Adaptation der enzymatischen Ammoniakproduktion Schon vor uber 25 Jahren wurde beobachtet daß es beim Menschen nach der Verabreichung von Ammoniumchlorid zu einer gesteigerten Ammoniakausscheidung kommt die am 3 —5 Tag ihr Maximum erreicht um dann nicht mehr weiter anzusteigen (*57—60*) Wie die auf Abb 2 dargestellten Kurven





Menschen
vermehrte
mchlorid
tieg der

werden

Diese Beobachtungen sprechen fur die Existenz einer metabolischen Adaptation durch gesteigerte Enzymsynthese in der Niere Es sei allerdings betont daß manche Fragen noch unentschieden sind So ist die Frage des Induktors (intracellulares p_H?) noch ungelost Auch soll beim Hund die adaptive Zunahme der in vivo Ammoniakausscheidung nicht mit einer gleichzeitigen Vermehrung Ammoniak produzierender Enzyme einhergehen (63) Zahlreiche Experimente werden noch notwendig sein um diese Fragen zu beantworten Leider liegen uber ein adaptives Verhalten anderer Transportmechanismen bisher noch keine Unterlagen vor

III Biochemie der Niere und Transportfunktionen

Die biochemischen Aufgaben der Leber und der Niere sind grundsatzlich verschieden In der Leber steht der Intermediärstoffwechsel der biologischen Substanzen im Vordergrund, in der Niere erwarten wir Mechanismen, die mit den beiden Fundamentalreaktionen der Ruckresorption und der Sekretion in Beziehung stehen Die bisherigen Untersuchungen haben jedoch ein eher enttauschendes Resultat ergeben das Enzymprofil der beiden Organe ist im großen ganzen kaum unterscheidbar In beiden Organen erstaunt die Mannigfaltigkeit der biochemischen Reaktionen und es besteht kein Zweifel daß die Niere der Leber in bezug auf die Vielfalt ihrer chemischen Funktionen kaum nachsteht

Niere anzuwenden

Intermediärstoffwechsel (55 71) Beim Kohlenhydratstoffwechsel liegen ähnliche Verhältnisse wie in der Leber vor Alle Enzyme und Intermediärprodukte der Glykogenolyse der Glykolyse und des Krebs Cyclus wurden

zellen bis zu den metabolisch ausgereiften Zellen der proximalen Tubuli contorti Viel bedeutungsvoller sind daher Versuche

aufschlußreich sein

Die Verteilung der Glutaminasen in verschiedenen Abschnitten der Niere (76 77) Durch Verabreichung von Salzsäure wurde bei Hunden Ratten Kaninchen und Meerschweinchen die maximale Ammoniakausscheidung in vivo gemessen (µäq/min) Am nächsten Tage wurden die Tiere

getotet und die Niere in Cortex, äußere und innere Medulla (Hund, Kaninchen) oder Cortex und Medulla (Ratte, Meerschweinchen) getrennt Durch Wagen (unipapilläre Tiere) oder mit einer Zeichenmethode wurde anschließend der quantitative Anteil der einzelnen Nierenteile an der Gesamtniere bestimmt Histologische Kontrollen ergaben, daß in der inneren Medulla nur Sammelrohre und Henlesche Schleifen nachweisbar waren In jedem dieser Abschnitte wurden die Glutaminase I die Glutamin α

gensatz dazu ist die Glutamin Synthese eine exklusive Funktion der Nierenrinde Ammoniak ist nach den Untersuchungen von BEESON und ROWLEY (82) ein starker Hemmkorper des Komplementes und die Infektanfallig keit der Niere wurde mit dieser durch das Ammoniak verursachten Resistenzverminderung in Zusammenhang gebracht Das Fehlen einer Ammoniakentgiftung durch Glutaminsynthese in der besonders infektanfälligen Papille wurde ein weiteres Glied in dieser Kette von Ereignissen darstellen Wird die Glutaminase I Konzentration in der inneren Medulla mit deren Gewicht multipliziert und so groß die Menge der Glutaminase I in den Sammelrohren und den Henleschen

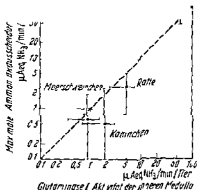


Abb 3 Beziehung zwischen der Ammoniakausscheidung in vivo (in µaq NH₃/min/Tier) und der Glutaminase I Aktivität der inneren Medulla (Sammelrohre und Henlesche Schleifen in µaq NH₃/min/Tier) beim Hund Meerschweinchen Kaninchen und bei der Ratte

Untersuchungen von McCann (13) Zur Markierung der proximalen

Glykolyse aufweist (*85, 86*) Das bereits erwahnte Fehlen der ATP abhängi gen Glutamin Synthese durfte damit ebenfalls in Zusammenhang stehen

Tabelle 1 *Lokalisation einiger Enzyme in manuell isolierten Abschnitten des Nephrons* [Nach McCann (*13*)]

Vorwiegende Zelltypen	Alkalische Phosphatase	Hexokinase	Aldolase	Phosphohexose Isomerase	Fumarase
Glomerula	0,7		0,7		0 9
90% prox Tubuli cont	12—14	0,4—0,6	2 6	32—40	25—31
90% dist Tubuli cont	2—3	0,4	2,6	27—33	32—40
Pars recta d prox Tub, Henlesche Schleifen, Sammelrohre	0,5—0,7	0 6—2,0	1,9—2,7	33—56	35—51
Henlesche Schleifen, Sammelrohre	0 1—0,5	0,3—0,5	1,1—1,5	26—32	1,3—13

Untersuchungen von Weil u. Mitarb. (*87, 88*) Diese Forscher versuchten mit der bekannten Technik von Linderstrøm Lang Aufschluß uber die Lokalisation einiger Enzyme in der Niere des Kaninchens zu erhalten Leider ist dieses Organ im Gegensatz zum geschichteten Magen Darm Trakt

Histochemische Beobachtungen (*55 89*) Dr Hess wird ausfuhrlicher auf die Lokalisation von Enzymen in den einzelnen Abschnitten des Nephrons zu sprechen kommen Hier sei bloß erwahnt, daß die ATP

schen Erhebungen, wonach die Zellen der Henlesc[illegible] Sammelrohre relativ wenig differenziert sind und nur wenige, kleine Mitochondrien enthalten (*14*)

[illegible] Beobachtungen vermögen

reaktionen eine Lokalisation weiterer Enzyme und Stoffwechselvorgänge ermöglichen wird Als Endziel dieser Untersuchungen sehen wir die Feststellung des spezifischen Enzymprofils jedes Nephronabschnittes, das dann mit den entsprechenden morpholo
gisc
Auf
zu
kan
Nephronzellen außerordentlich unterschiedlich ist, und daß eine Sammelrohrzelle ebenso verschieden von einer Zelle des proximalen Tubulus contortus ist, wie eine Bindegewebszelle von einer Leberzelle

IV. *Transportmechanismen als biokatalytische Systeme*

Beim Versuch, in vitro Enzymuntersuchungen mit physiologischen Beobachtungen zu korrelieren treten mannigfache Schwierigkeiten auf Bei Analysen im Reagenzglas streben wir optimale Bedingungen an so daß die Enzymmenge zum einzigen limitierenden Faktor wird In der lebenden Zelle sind die Enzyme jedoch meist im Überschuß vorhanden und haben somit keine steuernde Wirkung auf den Reaktionsablauf In vitro arbeiten wir mit einem Substratuberschuß in vivo durfte in vielen Fällen das Substratangebot das seinerseits von der Durchblutung der Permeation, dem Intermediarstoffwechsel alternativen Abbauwegen und hormonalen Einflussen abhangig ist als Schrittmacher (*91*) fungieren Im Reagenzglas streben wir eine moglichst homogene Katalyse an in der lebenden Zelle spielt die intracelluläre Topographie, die Integritat submikroskopischer Organellen und die Beziehungen zwischen verschiedenen Enzym

halten von Enzymen in vivo und in vitro veranlaßten uns an anderer Stelle, bei den intracellular wirkenden Enzymen von biokatalytischen Systemen (*55*) zu sprechen Ihre Reaktionsgeschwindigkeit wird im Gegensatz zu isolierten Enzymen nicht durch die Enzymmenge, sondern durch andere Faktoren, sei es das Substratangebot, Milieu oder Systemfaktoren, limitiert (Abb 4) Die Geschwindigkeit eines Reaktionsablaufes wird ja immer vom kritischsten, limitierenden Faktor, vom „Schrittmacher" (*91*) gesteuert Wenn der Physiologe von einer Stimulierung eines Prozesses, etwa der Ammoniakausscheidung spricht, so versteht

der Biochemiker darunter die *Enthemmung* eines suboptimal [illegible]

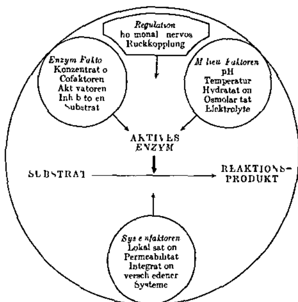


Abb 4 Schemat sche D rst llun e nes biokat lytis hen Systemes [a is Richteri h (5]

(*91a*) eingehend diskutiert In der Folge sei an einigen ausgewahlten *Beispielen versucht die Bedeutung und Verschiedenartigkeit* solcher limitierender Faktoren fur enzymatische Transportvorgange in der Niere zu illustrieren

Die enzymatische Produktion des Ammoniakes Das Substrat der renalen Ammoniakproduktion war lange nicht bekannt und es wurde zunachst [illegible] Harnstoff d rch eine Urease fur die

von Saure wird bei allen bisher analysierten Species ein Anstieg der Ammoniakausscheidung beobachtet der aber schließlich ein Maximum erreicht das species spezifisch ist (vgl Abb 1) Es scheint daher wahrscheinlich daß bei dieser maximalen Ausscheidung die Enzymmenge limitierend wird und daß unter dieser Stimulierung das biokatalytische System der Ammoniakproduktion maximal enthemmt ist (Abb 5) Die Limitierung durch die Enzymmenge spielt wahrscheinlich auch bei Kindern

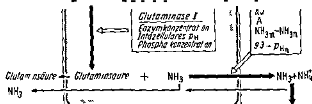


Abb 5 Ammoniakproduktion in der Niere durch hydrolytische Spaltung von Glutamin in Glutaminsäure und Ammoniak Der Transfer des Ammoniakes aus der Zelle in den Urin wird z T durch physikalisch chemische Faktoren determiniert

Ammoniakausscheidung limitiert Anderseits spielt möglicherweise ein Fehlen der Glutaminase bei gewissen hereditaren Nephropathien mit defekter Ammoniakausscheidung und normaler Wasserstoffionensekretion eine Rolle (93) Entsprechende Analysen wurden jedoch noch nicht durchgeführt

Es ist eine allgemeine Erfahrung daß unter physiologischen Bedingungen das Enzym meist im Überschuß vorliegt und nur dann limitierend wirkt wenn durch Krankheit entweder die Enzymsynthese defekt ist (*Nephritis?*) *oder extreme Anspruche* an ein bestimmtes biokatalytisches System gestellt werden (Acidose) Seit 1948 wurden eine Reihe von Krankheiten entdeckt bei denen ein hereditarer Genausfall zum Ausbleiben der Synthese

ist wahrscheinlich, daß bei solchen Erkrankungen die Enzymmenge zum kritischen Faktor der entsprechenden biokatalytischen Systeme wird. Wir möchten das Verhalten der alkalischen Phosphatase bei der Hypophosphatasie (95, *99*, *100*) und dasjenige der Glucose-6-Phosphatase bei der Glykogenspeicherkrankheit (*55*, *101*, *114*) als Ausgangspunkt zu einigen Betrachtungen über die Glucose-Rückresorption nehmen.

In memoriam Phosphorylierungshypothesen der Glucose-Rückresorption

werden kann

Das Beispiel der Glucose Ruckresorption zeigt, wie außer ordentlich komplex solche Transportmechanismen sind und wie schwierig es sein kann Experimente zu entwerfen, die eine bestimmte Hypothese stutzen oder widerlegen sollen Das hereditare Fehlen eines Enzyms ermoglicht in solchen Fallen nicht selten, die limitierende Wirkung der Enzymmenge auf uberzeugende Weise zu erfassen Etwas Ahnliches versuchen wir bei der Verwendung spezifischer Enzyminhibitoren die ebenfalls ermoglichen sollten, die Menge des Enzyms so herabzudrucken daß dieses fur ein bestimmtes biokatalytisches System limitierend wird Ein Beispiel dieser Art sind die Untersuchungen von SCHWARTZ et al (27) uber die Hemmung der Carbonat Anhydratase

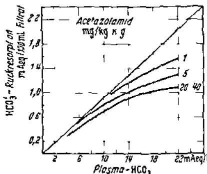


Abb 6 Hemmung der Bicarbonat Rückresorption durch Verabreichung des Carbonat Anhydratase Inhibitors Acetazolamid beim Hund (nach SCHWARTZ FALBRIARD und RELMAN (27))

Wirkung von Acetazolamid auf die Bicarbonat-Ruckresorption. ROBLIN und CLAPP (119) synthetisierten das Acetazolamid einen Hemmkörper der Carbonat Anhydratase Dieses Enzym spielt bei der Ruckresorption von Bicarbonat, bzw der Wasserstoffionensekretion eine Rolle SCHWARTZ FALBRIARD und RELMAN (27) analysierten die Bicarbonat Ruckresorption

Rückresorption derjenigen einer enzymatischen Hemmung entspricht Eine

nates also des Enzymsubstrates

Schließlich sei noch an einem letzten Beispiel das Zusammenwirken verschiedener Teilprozesse beim biokatalytischen System

dener räumlich getrennter Teilmechanismen

Kinetik des in vitro p-Aminohippursäure Transportes Foulkes und Miller (120) ... Transfer von C^{14} markierter ... verschieden intensiv an d ... isoheren Auf Grund geeigne ... daß vier ver

d

t

Wir hoffen mit diesen Ausführungen gezeigt zu haben daß der Nachweis eines Enzyms nicht ohne weiteres als Hinweis auf eine physiologische Tätigkeit dieses Eiweißes gelten kann daß vielmehr in jedem einzelnen Fall durch verschiedenartige Methoden und Experimente das entsprechende biokatalytische System analysiert werden muß

V Energieproduktion als limitierender Faktor

Die enzymatische Ammoniakproduktion und die durch die Carbonat Anhydratase katalysierte Bicarbonat Rückresorption

vom Zellstoffwechsel zugeführt werden muß *Am besten abgeklärt sind diese Verhältnisse beim bereits mehrfach erwähnten Transport* von p Aminohippursäure

Als erstes stellt sich die Frage ob sich diese Inhibitorwirkung auch am intakten Tier nachweisen laßt Dies ist tatsachlich der Fall So fuhrt 2 4 Dinitrophenol zu einer selektiven Hemmung des

Energiequelle | Energiespeicher | Transportsystem

G ucose — 12 — Acetyl CoA — 1-6 — 9 — ADP / 8 / ATP — 10 11 — p Am nohippursaure, Phenolsulfophthale n

2 — 6 — G ucose

2 — Am nosauren

2 — 4 — N Methylnicotinamid

78 — O_2

Abb 7 Angriffspunkt verschiedener Inhibitoren b ... renalen Transportmechanismen Legende s Tab 2

p Aminohippursaure Transportes ohne Beeinflussung der Ruckresorption von Elektrolyten Glucose und Aminosauren (73) Auch

Hemmphanomene wiesen wir bereits oben hin Als nachstes ist auf das Problem des Angriffspunktes der Inhibitoren etwas

drogenase ähnlich und fuhrt daher zu einer kompetitiven Hem

auch eine direkte Wirkung auf die Membranpermeabilitat (8)

Tabelle 2 *Beispiele einiger Enzym Inhibitoren die in vitro den Transport von p Aminohippursaure in Nierenschnitten hemmen* (vgl Abb 7)

Nr	Inhibitor	Konzentration	Gehemmte Enzyme
1	Jodacetat	3 0 10 ³ M	Phosphotriose Dehydrogenase Succinat Dehydrogenase
2	*Quecksilberchlorid*	1 0 10 ³ M	Phosphotriose Dehydrogenase Succinat Dehydrogenase
3	Malonsäure	1 0 10 ² M	Succinat Dehydrogenase
4	Dehydroessigsäure	1 2 10 ⁴ M	Succinat Dehydrogenase
5	Cinchophen	3 5 10 ² M	Succinat Dehydrogenase
6	Phlorrhizin	5 0 10 ³ M	Succinat Dehydrogenase Pyruvat Kinase
7	Phenylhydrazin	5 0 10 ³ M	Cytochrom Oxydase
8	Cyanid	5 0 10 ⁴ M	Cytochrom c
9	2 4 Dinitrophenol	5 0 10 ⁵ M	Oxydative Phosphorylierung
10	Carinamid	2 1 10 ⁴ M	
11	Diodrast	1 0 10 ³ M	Kompetitive Hemmung

Phenylhydrazin ist ein haufig verwendeter Inhibitor der Cytochrom Oxydase (*129*) wahrend Cyanid ziemlich selektiv das Cytochrom c blockiert (*130*) 2 4 Dinitrophenol *ist eine besonders* interessante Substanz da sie einerseits die Zellatmung steigert ... von der

diese

den

e die

port

ngig

sind so z B die Ruckresorption der Glucose die nur durch Phlor

bereitstellung fur jedes System besonderen Pfaden folgt und daß interessanterweise die anaerobe Energieproduktion eine relativ wichtige Rolle bei den Transportvorgängen spielt

produktion entspricht

Um näheren Aufschluß über den Bindungstyp zu erhalten verabreichte

Fragestellung noch weiter kompliziert indem diese Substanz weder den Carboxyl noch den Sulfonsäuren zuzurechnen ist Es scheint daher heute wieder wahrscheinlicher daß es gar nicht zu einer kovalenten Bindung kommt sondern daß möglicherweise ein anderer Bindungstyp eine Rolle spielt wie dies von WILBRANDT (17, 26) für den Transport der Elektrolyte vorgeschlagen wurde

Besonders komplexe und einer Analyse schwer zugängliche Verhältnisse liegen dann vor wenn eine Substanz nicht nur rück

Sekretion interpretiert Solche Untersuchungen dürfen aber streng genommen nur dann auf diese Weise interpretiert werden wenn die analysierten Substanzen nachgewiesenermaßen durch die Niere nicht verändert werden So schließt z B das Fehlen einer

sauren und Alkaloide) vorkommen Sicher spielt der Eigenstoff

rung dieser Substanzen gleichzeitig mit der Clearance Untersuchung auch die Extraktion zu messen Aus solchen Analysen geht hervor daß z B *Milchsäure Acetessigsäure Brenztraubensäure* und α Ketoglutarsäure nicht nur rückresorbiert sondern auch abgebaut werden und da n und die Rückresorption durch verschiedene ex verschieden werden In dieser Hinsicht bachtung Ausscheidung des Kreb Interesse

Ausschei Krebs
KARMA und der übl
Technik am re na
Infusion d Berr
sie allerdir der
Citronensäu
Sekretion

Malonsäure einem kompetitiven Inhibitor der Succinat Dehydrogenase wurde die l Äpfelsäure nur noch rückresorbiert aber nicht mehr sezerniert Auch die alleinige Gabe von Fumarsäure und l Äpfelsäure führte bloß zu einer Rückresorption

Diese Beobachtungen können nur durch die Annahme interpretiert werden daß der Krebs Cyclus bei der Sekretion von l Äpfelsäure eine wichtige Rolle spielt (Abb 8) Die Steigerung der Sekretion von l Äpfelsäure nach Citronensäure α Ketoglutarsäure und Bernsteinsäure spricht dafür daß diese rückresorbiert und intracellulär über den Krebs Cyclus in l Äpfelsäure umgewandelt und anschließend als solche sezerniert werden Hemmung dieses Vorganges durch Malonsäure einem Inhibitor der Succinat Dehydrogenase hat zur Folge daß die Umwandlung unterbleibt und einzig die Rückresorption der l Äpfelsäure eine Rolle spielt Weshalb es nach Fumarsäure und Äpfelsäure Infusion nicht zu einer Zunahme der Sekretion kommt ist unklar Es wurde vermutet daß der Konzentrationsgradient zwischen Lumen und Zelle zu einer Hemmung der Sekretion führen könnte (*134*) Die Beobachtung daß es bei Alkalose verschiedenster Art zu einer gesteigerten Ausscheidung organischer Säuren wie Citronensäure und α Ketoglutarsäure kommen kann wurde meist als Spezialfall der nicht-ionischen Diffusion schwacher Säuren interpretiert Die neueren Untersuchungen (*135*) zeigen jedoch mit aller Deutlichkeit daß nicht physikalisch chemische Faktoren wie Urin p_H die Ausscheidung determinieren sondern der intracelluläre Stoffwechsel in den Nierenzellen Die Beziehung zwischen Urin p_H und Ausscheidung von organischen Säuren ist somit ein korrelatives und kein kausales Verhältnis

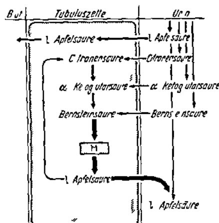


Abb 8 Ausscheidung von l Äpfelsäure nach der Verabreichung verschiedener Intermediärprodukte des Krebs-Cyclus *M* Malonsäure (Inhibitor der Succinat Dehydrogenase)

Summary

Among the various transport mechanisms occurring in the kidney, the so called enzymatically determined processes are discussed in detail Typical of these processes are the following 6 characteristics 1 Transport takes place in a pre determined direction, 2 A maximum transfer velocity is attained, 3 Appropriate inhibitors impede transport, 4 Transport is dependent on certain specific types of cell being intact, 5 The transport systems are substrate specific, and 6 In certain cases it is possible to ... adaptation Of particular importance for research ... the demonstration of enzymes and ... nephron The enzym ... r physiological func ... vitro — the enzyme ... of reaction Examples ... tions ... the substrate concentratio..., the inhibitor concen ... concentration only rarely in ... are given to show that the substrate concentration, the biological permeability, and occasionally the tration, spatial factors the biological permeability, and occasionally the enzyme concentration, too, act as "pacemakers" in transport processes The situation is particularly complicated in the case of those transport mechanisms dependent on the cell s energy metabolism, e g in the transport of phenol red

Résumé

L'auteur étudie en détail les processus «enzymatiques», qui font partie ... de transport au niveau du rein Les 6 propriétés ... port se fait dans une direction ... ansfert maximum, 3° des ... le transport dépend de ..., 5° les systèmes de trans ... tains cas, on peut mettre ... r l'etude de la biochimie ... ocessus métaboliques dans ... en évidence ... renale, la mise en évidence d'enzymes

certains types de cellules isolées du néphrone est particulièrement importante Le «profil enzymatique» de ces cellules est en corrélation étroite avec leurs fonctions physiologiques Dans la cellule vivante — contrairement aux

est spécialement complexe pour les mécanismes de transport particuliers qui dépendent du métabolisme énergetique de la cellule donc par exemple pour le transport du rouge phénol

Literatur

1 Smith H W From fish to philosopher Boston Mass Little Brown and Comp 1954
2 Smith H W The kidney structure in health and disease New York Oxford University Press 1951
3 Smith H W Principles of renal physiology New York Oxford University Press 1956
4 Shannon J A Physiol Rev 19 63 (1939)
5 Wilbrandt W Secretion and transport of non electrolytes In Active transport and secretion New York Academic Press 1954
6 Rosenberg T The concept and definition of active transport In Active transport and secretion New York Academic Press 1954
7 Pitts R F Klin Wschr 33 365 (1955)
8 Taggart J V Amer J Med 24 774 (1958)
9 Harris E J Transport and accumulation in biological systems New York Academic Press 1956
10 Le Fèvre P G Active transport through animal cell membranes Wien Springer 1955
11 Lowell D I S A Greenspon C A. Crakower and I A Bain Amer J Physiol 172 709 (1953)
12 Barclay J A and I D Singh Acta med Scand. 154, 483 (1956)
13 McCann W P Amer J Physiol 185 372 (1956)
14 Phodin J Amer J Med 24 661 (1958)
15 Milne M D B H Scribner and M A Crawford Amer J Med 24 709 (1958)

6 425 (1935)
19 Chambers R and C Cameron J Cellul Comp Physiol 2, 99 (1932)
20 Chambers R and R T Kempton J Cellul Comp Physiol 3 131 (1933)
21 Cameron G and R Chambers Amer J Physiol 123 482 (1938)
22 Berliner R W and J Orloff Pharmacol Rev 8 137 (1956)
23 Berliner R W T J Kennedy and J Orloff Amer J Med 11 274 (1951)
24 Kinter W
25 Pitts R F
26 Wilbrandt
26a Quastel, J

27 Schwartz, W B, A Falbriard and A S Relman J Clin Invest [illegible]
28 [illegible] Amer J
29 [illegible]
30 [illegible]
31 [illegible]
32 [illegible] Forster Amer J Physiol 161, 167 (1950)
33 Forster, R P, and J V Taggart J Cellul Comp Physiol 36, 251 (1950)
34 Forster, R P, and J H Copenhaver Amer J Physiol 186, 167 (1956)
35 Copenhaver, J H, and R P Forster Amer J Physiol 195 327 1958)
36 Palmer, W W, and L J Henderson Arch Int Med 16, 109 (1915)
37 Clarke, E B M Evans, I McIntyre and M D Milne Clin Sc 14 421 (1955)
38 Stanbury, S W, a [illegible]
39 Orloff, J, and R [illegible]
40 Leonard, E, and J [illegible]
41 Richterich, R, L [illegible] 74 (1956)
42 Richterich R, and L Goldstein Experientia (Basel) 13, 30 (1957)
43 Richterich, R, L Goldstein and E A Dearborn Amer J [illegible]
44 [illegible]
45 [illegible]
46 [illegible] (1877)
47 Harris H [illegible]
[illegible]
Lancet 1956 II, 4[illegible]
55 [illegible]
56 [illegible] water diuresis In Ciba Foundation Symposium on the Kidney Hg A A G Lewis u G E W Wolstenholme London Churchill 1954, p 27
57 Gamble, J L, K D Blackfan and B Hamilton J Clin Invest 1, 359 (1925)
58 Atchley, D W, R F Loeb, D W Richards, E M Benedict and M E Driscoll J Clin Invest 12 297 (1933)
59 Sartorius, O W, J C Roemmelt and R F Pitts J Clin Invest [illegible]

60 Follino A Acta med Scand 71 221 (1929)
61 Wood F J Y Clin Sc 14 83 (1955)
62 Ryberg C Acta physiol Scand 15 161 (1948)
63 Rector F C and J Orloff J Clin Invest 38 366 (1959)
64 Rector F C D W Seldin A D Roberts and J H Copenhaver Amer J Physiol 179 353 (1954)
65 Davies B M A and J Yudkin Nature (Lond) 167 117 (1951)
66 Davies B M A and J Yudkin Biochem J 52 407 (1952)
67 Rector F C D W Seldin and J H Copenhaver J Clin Invest 34 20 (1955)
68 Iacobellis M F Muntwyler and G E Griffin Amer J Physiol 178 477 (1954)
69 Iacobellis M F Muntwyler and C F Griffin Amer J Physiol 183 395 (195)
70 Goldstein L R Lichtefeich and F H Dearborn Proc Soc Exper Biol Med 93 284 (19 7)
71 Bénard H et A

J Dearborn Nature (Lond)

H Dearborn Amer J

H Dearborn Enzymologia

79 Goldstein L R Richterich and E H Dearborn Enzymologia 18 261 (19 7)
80 Richterich R L Goldstein and F H Dearborn Enzymologia 18 377 (1957)
81 Goldstein I R Richterich and F H Dearborn Enzymologia 18 3 5 (1957)
82 Benson P B u D Rowley Personliche Mitteilung
83 Walker A M Amer J Physiol 131 287 (1940)
84 Kriteler P
85 Gyorgy P
86 Dickens F
87 Weil L a
88 Weil L a
89 Wachstein
90 Malvin R
194 135 (19 8)
91 Krebs H A Dtsch med Wschr 81 4 (1956)
91a CIBA Foundation Symposium on the Regulation of Cell Metabolism Hg G E W Wolstenholme und C M O Connor London Churchill 1959
92 Nash T B S R Benedict J Biol Chem 82 673 (1929)
93 Krebs H A
94 Slyke D D
P H Futcher
95 Archibald I

96 EPPINGER, H Biochem Zschr 16 207 (1909)
97 ODIN, M Acta med Scand 69, 254 (1928)
98 LOWE, C U, M TERREY and E A MACLACHLAN J Dis Child 83 164 (1952)
99 RATHBUN, J C J Dis Child 75, 822 (1948)
100 ENGFELDT, B, and R ZETTERSTROM J Pediatr 45, 125 (1954)
101 CORI, G T Harvey Lect 48, 145 (1954)
102 HOBER, R Pflugers Arch Physiol 74, 246 (1899)
103 McLOED J J R, H E MAGEE and C B PURVES J Physiol 70 404 (1930)
104 [illegible]

ine

110 VERZAR, F, E SAILER u R RICHTERICH Helvet physiol phar macol acta 10 231 (1952)
1[illegible]

123 TAGGART, J V Some biochemical features of tubular transport mechanisms In CIBA Foundation Symposium on the Kidney Hg A A G LEWIS u G E W WOLSTENHOLME London Churchill 1954 p 65
124 SHIDEMAN, F E, and R M RENE Amer J Physiol 166, 104 (1951)
125 SHIDEMAN, F E, R C RATHBUN and F STONEMAN Amer J Physiol 170, 31 (1952)
126 [illegible] 191 (1950)
127 [illegible] WEEKS and

128 TAGGART, J V L SILVERMAN and L M TRAYNER Amer J Physiol 173, 345 (1953)
129 BERNHEIM F J Biol Chem 133 485 (1940)
130 KEILIN, D, and T MANN Proc Roy Soc, Lond, Biol Sc 122, 119 (1937)
131 SCHACHTER D, J G MANIS and J V TAGGART Amer J Physiol [illegible]
132 [illegible] Physiol 167, 531 (1951)
133 [illegible]
134 [illegible] J Clin Invest 38, 414 (1959)
135 NORDMANN, J, and R NORDMANN Clin Chem 3, 462 (1957)

Die histochemische Analyse enzymatischer Vorgänge im Nierentubulus

Von

Robert Hess

I. Einleitung

Die rasche Entwicklung enzymhistochemischer Methoden führte zu einer Reihe neuer Erkenntnisse über Beziehungen zwischen Struktur und Funktion im Nephron. Die Lokalisation einer Enzymaktivität im intakten Gewebe bildet zunächst eine wertvolle Ergänzung biochemischer Analyse. Die eigentliche Bedeutung der Enzymhistochemie liegt jedoch in der Möglichkeit, geringe funktionelle Veränderungen im Gewebe zu erfassen, welche weder histologischer Betrachtung noch biochemischer Untersuchung am Homogenat zugänglich sind.

Bis jetzt gebräuchliche histochemische Methoden haben nicht genügt, um initiale Störungen im Enzymchemismus auf dem Niveau der Zelle zu erfassen. Das liegt zur Hauptsache an der ungenauen Lokalisation der verwendeten Fermentreaktionen im Gewebsschnitt. Das Studium der Pathologie der Zelle verlangt keine histochemische, sondern eine cytochemische *Methodik*. Die Anwendung der histochemischen Technik beschränkte sich deshalb gerade bei Untersuchungen auf dem Gebiete der Nierenpathologie weitgehend auf das Studium augenfälliger regressiver Veränderungen (*1*).

Es muß betont werden, daß die kritische Interpretation einer Enzymreaktion im Gewebsschnitt großen Schwierigkeiten begegnet. Neben den Eigenschaften des Enzyms beeinflußt die Art der Herstellung des Gewebsschnittes und der Ablauf der chromogenen Reaktion die histochemische Lokalisation (2).

Der Überwindung der den klassischen Methoden anhaftenden Nachteile durch die Entwicklung exakter cytochemischer Methoden für die Darstellung oxydativer Enzyme möchte ich den Hauptteil der folgenden Ausführungen widmen.

II. Hydrolytische Enzyme

Die histochemischen Reaktionen zum Nachweis hydrolytischer Aktivität zeigen vor allem den Mangel einer klaren Substratspezifität. Durch Verwendung von Enzyminhibitoren läßt sich

vielfach eine Aktivität enger umschreiben Eine genauere Charakterisierung der dargestellten Fermentreaktion fällt jedoch wegen der geringen Auswahl an geeigneten chromogenen Substraten dahin Die nachfolgende Tab 1 zeigt die Lokalisation einiger hydrolytischer Enzyme im Nephron

Tabelle 1 *Lokalisation und relative Aktivität hydrolytischer Enzyme der Rattenniere*

Enzym	Methode	Struktur[1]						
		Gl	PT I	PT II	H	D	SI	SII
Alkal Phosphatase	Azofarbstoff [PEARSE (3)]	±	3	3	0	0	0	0
Saure Phosphatase	Azofarbstoff [GROOG und PEARSE (4)]	±	2	3	2	1	1	1
5 Nucleotidase	Ca CoS [PEARSE und REIS (5)]	±	1	1	0	0	0	0
Phosphorylase	Glykogen PAS [TAKEUCHI und KURIAKI (6)]	0	0	0	±	2	2	2
ATP ase	Ca CoS [PADYKULA und HERMAN (7)]	3	3	3	2	0	0	0
Phosphamidase	Pb S [MEYER und WEINMANN (8)]	0	3	3	2	1	1	1
Esterase (unspez)	Indoxyl [HOLT und WITHERS (9)]	0	3	3	1	1	2	1
β D Glucuronidase	Ferri Hydroxychinolin [FISHMAN und BAKER (10)]	0	*3*	*3*	*1*	*2*	*1*	*1*
β D Galactosidase	Azofarbstoff [RUTENBURG et al (11)]	1	3	3	2	3	1	1
Leucin Aminopeptidase	Azofarbstoff Cu [NACHLAS et al (12)]	0	0	3	2	0	0	0

[illegible]

durch Verwendung Halogen substituierter Indoxylsubstrate erzielt werden Mit Indoxylsubstraten wurde auch der einzige ernsthafte Versuch unternommen, die Kinetik der Enzymreaktion in situ abzuklären (13) Die funktionelle Bedeutung der dargestellten hydrolytischen Enzyme ist kaum erforscht In vivo wirken diese Fermente wahrscheinlich vorwiegend als Transferasen und nicht als Hydrolasen (14)

III Oxydative Enzyme

1 Cytochemische Lokalisation der Aktivität von Dehydrogenasen und Diaphorasen Neue Methoden zur Darstellung wasserstoffübertragender Fermente weisen vor allem zwei Vorteile auf die genaue cytochemische Lokalisation der Aktivität und die strenge Substratspezifität der Enzymreaktion Als Indicatoren dieser Fermentaktivität werden wasserlösliche Tetrazoliumsalze verwendet die nach Aufnahme von Elektronen zum unlöslichen Formazanpigment reduziert werden Die Reaktion ist in biologischen Systemen irreversibel Der entwickelte Farbstoff ist der Enzymaktivität proportional (*15*) Die meisten Formazane bilden im Gewebsschnitt grobe kristalline Ausfällungen und sind für eine genaue Lokalisation ungeeignet NACHLAS et al (*16*) gelang es 1957 durch Verwendung von Nitro-substituiertem Tetrazolblau ein stark substantives Formazan zu erhalten und Bernsteinsäuredehydrogenase intracellulär zu lokalisieren Dasselbe Resultat wurde im gleichen Jahre von PEARSE (*17*) erzielt Er verwendete ein Thiazol-substituiertes Monotetrazol (*18*) dessen Formazan einen stark substantiven Kobaltkomplex bildet Dieses Prinzip erlaubt es Succinodehydrogenase intramitochondrial zu lokalisieren (*19*) Isolierte Mitochondrien wie auch Mitochondrien im frischen Gewebsschnitt zeigen die Enzymaktivität in Form von Punkten von etwa 0 3 μ Durchmesser welche sich in regelmäßigen Abständen bis zu 6 an der Zahl in der Organelle ablagern Die Größe der Formazanablagerungen verändert sich mit einer Volumenzunahme der Mitochondrien Eine geeignete Modifikation dieser Methode erlaubte die intramitochondriale Lokalisation von DPN und TPN Diaphoraseaktivität (*20*) wie auch die Darstellung einer Reihe Coenzym abhängiger Dehydrogenasen (*21*) Die Aktivität der letztgenannten Enzyme konnte ebenfalls intramitochondrial lokalisiert werden Die folgende Tab 2 zeigt die Verteilung cytochemisch lokalisierter Aktivität von Dehydrogenasen und Diaphorasen im Nephron der Rattenniere (*21*)

Jede Veränderung des Zellstoffwechsels ist unmittelbar gefolgt von Verschiebungen im gekoppelten Ablauf der oxydativen Vorgänge zur Aufrechterhaltung der Energiezufuhr Mit den genannten Methoden wird es möglich nachzuweisen daß Veränderungen in der Oxydation eines bestimmten Substrates in Einzelzellen eines Gewebsverbandes in unterschiedlicher Weise eintreten Histologisch gleichartige Zellen erweisen sich als funktionell durchaus heterogen

2 Strukturelle Veränderungen der Mitochondrien In der Nierenzelle (wie in anderen Geweben) ist die Aufnahme oder

Tabelle 2. *Lokalisation und relative Aktivität von Dehydrogenasen und Diaphorasen der Rattenniere*

	Dehydrogenasen												Diaphorasen	
Coenzym	—	DPN							TPN+					
Substrat	Succinat	Iso-Citrat	Malat	α-Glycerophosphat	Glutamat	β-Hydroxybutyrat	Aethanol	Lactat	Glucose-6-phosphat	Iso-Citrat	Glutamat	Malat	DPNH	TPNH
Struktur														
Glomerulus-endothel	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0
Proximaler Tubulus	4	3	3	3	3	1	3	3	0	2	1	1	2	2
Henlesche Schleife														
absteig. Teil	0	3	3	4	4	4	3	4	1	4	0	1	4	3
dünner Schenkel	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1
aufsteig. Teil	4	2	2	2	3	2	2	3	1	1	0	1	2	2
Distaler Tubulus	3	2	2	2	2	3	2	2	3[1]	1	0	0	2	2
Sammelrohr (Papille)	0	2	2	2	2	0	2	2	0	1	0	0	2	1

[1] Macula densa. 0—4 visuell geschätzte Aktivität.

Abgabe von Elektrolyten gegen eine chemische Potentialdifferenz an die Funktion der Mitochondrien gebunden (22). Die energiebenötigenden Vorgänge sind abhängig von einer intakten oxydativen Phosphorylierung, letztere wiederum ist direkt abhängig von einer [illegible] 93, 94, 95). Die [illegible]

struktur stets der unspezifische Ausdruck einer stärkeren [illegible] [illegible] Zelle. Die Schwellung der Mito[illegible]lo [illegible]vor [illegible]ßt [illegible]nd

lichen Tetrazoliummethoden ist es einfach, in vivo eingetretene Veränderungen am Mitochondrion im dünnen Gewebsschnitt sichtbar zu machen. Die nachweisbaren Fermente der Atmungskette sind eng an die Mitochondrienstruktur gebunden. Die Schwellung eines Mitochondrion führt zu einer gesteigerten Enzymaktivität, welche ihrerseits auf die *Entkoppelung der Phosphorylierung* folgt (27). Dieser Prozeß äußert sich in Konfluenz

und starker Vergrößerung der reaktiven Punkte Dem Anstieg der oxydativen Aktivität folgt ein Aktivitätsverlust mit weiterer, nun weitgehend irreversibler Strukturveränderung

3. Anwendungen der Methode auf die Cytopathologie der Niere.

a) Alimentärer Magnesiummangel In vitro können schwere Veränderungen der Funktion aktiv atmender Mitochondrien durch Herabsetzung der Magnesiumkonzentration des Mediums induziert werden (*28*) Bei alimentärem Magnesiummangel der Ratte konnte mit cytochemischer Methode nachgewiesen werden daß derartige Mitochondrienveränderungen im Nierenepithel sehr früh auftreten (*29*) Sie stehen am Beginn einer Reihe cytochemisch erfaßbarer regressiver Veränderungen die die Zellnekrose einleiten

Magnesiumionen sind für die Aufrechterhaltung der Mitochondrienstruktur sowie für die oxydative Phosphorylierung erforderlich (*30*) und finden sich im Mitochondrion komplex an Adenosintriphosphat gebunden Dieser Komplex ist labil Magnesiumionen können durch Calciumionen aus ihrer Bindung gelöst werden (*31*) Extrem Magnesium arme Ernährung führt nach 3 Tagen zum *Abfall der Konzentration des Plasma Magnesiums und gleichzeitig* zur Mitochondrienschwellung im distalen Teile des proximalen Tubulus (*29*) Im weiteren Verlaufe des Versuches steigt das Plasma Calcium sowie das gewebsgebundene Calcium an die Mitochondrienveränderungen werden stärker und resultieren nach 9 Tagen in einem weitgehenden Aktivitätsverlust distaler Abschnitte des proximalen Tubulus Diese Aktivitätsverminderung betrifft hauptsächlich die nachweisbaren Enzyme des Krebscyclus Zu diesem Zeitpunkt treten intracelluläre Calciumablagerungen auf wahrscheinlich infolge Bindung von Calcium an Metaboliten wie Citrat Die fortgeschrittene Aktivitätsverminderung ist irreversibel und ist von *Zellnekrose gefolgt*

Im Prinzip ähnliche Veränderungen der Mitochondrienstruktur und Funktion finden sich wiederum unter Bevorzugung der proximalen Tubulusabschnitte bei Hypercalcämie, hervorgerufen durch Vitamin D Überdosierung (*32*) Auch hier ist die Mitochondrienschädigung anscheinend zurückzuführen auf Verschiebung der intracellulären Mg^{++}/Ca^{++} Relation zugunsten von Ca^{++}

b) Natriumstoffwechsel und experimentelle Hypertension Werden Ratten mit NaCl belastet und wird zudem Cortexon (DCA) in hohen Dosen verabreicht stellt sich Hypertension ein mit Natriumretention und Vermehrung der extracellulären Flüssigkeit Die sichtbaren Veränderungen am Tubulus bei dieser Versuchsanordnung sind folgende als erstes (nach etwa 5 Tagen) zeigt sich ein starkes

Ansteigen der Oxydation im *proximalen Tubulus in seiner ganzen* Ausdehnung mit Auftreten leichter Mitochondrienschwellung sämtlicher Epithelien Diese Veranderung wird bei Anwendung aller Dehydrogenase und Diaphorase Substrate gleichartig beobachtet In der zweiten Woche des Versuches tritt eine starkere und

Schleife Das letztere Tubulussegment ist teilweise durch desquamierte Epithelien sowie umschriebene Proteinausfallungen blockiert *Die Prozesse im proximalen Tubulus* konnen bei Ausdehnung des Versuches uber 3 Wochen bis zum Erloschen der oxydativen Funktion zahlreicher Zellen verfolgt werden Im Schaltstuck des distalen Tubulus sowie in den medullaren Abschnitten der Sammelrohre findet sich eine Aktivitatszunahme in Schaltzellen vor allem DPN abhangiger Enzyme Der distale Tubulus ist nicht verandert mit Ausnahme eines bestimmten Segmentes im juxtamedullaren Bereiche der Macula densa

Die Macula densa besitzt eine hohe Aktivitat der TPN ab



am distalen Tubulus beobachtet werden sind offenbar eine Antwort auf Anderungen im Elektrolytgehalt des Ultrafiltrates und *stehen unter hormonaler Kontrolle* NaCl *Überdosierung* allein ohne Zugabe von DCA fuhrt zu bedeutend geringeren Zellver

Glucose in Zellen der Macula densa *verandert sich auch beim* Drosselungshochdruck der Ratte entsprechend dem Reningehalt der Nieren (36) Glucose 6 Phosphat Dehydrogenase findet sich *nach einseitiger* Klammerung der Nierenarterie in den Macula densa Zellen der ischaemischen Niere vermehrt wahrend diese Aktivitat in der kontralateralen Niere stark absinkt *Im weiteren* werden in der kontralateralen unbehandelten *Niere Tubulus*veranderungen beobachtet die denjenigen nach *NaCl Cortexon* Überdosierung sehr ähnlich sehen

c) Experimentelle Nephrose Veranderungen mitochondrialer Enzyme wurden an einer weiteren Nierenschädigung untersucht die mit Ödembildung und Ascites einhergeht der Aminonucleosid Nephrose der Ratte *(37 38)* Nach taglicher Injektion von 1 75 mg/100 g Korpergewicht 6 Dimethylaminopurin 3 Amino D Ribose

den ganzen proximalen Tubulus aus wobei dessen distale Abschnitte dilatieren Der distale Tubulus ist nur geringgradig betei

nehmen Es sind neuerdings Untersuchungen bekannt geworden die fur gesteigerte Aldosteronsekretion bei Aminonucleosidnephrose sprechen *(39 40)* Sie weisen auf einen direkten Einfluß der Mineralcorticoide auf die Regulation der Oxydationsvorgange im proximalen Tubulus hin

niere sichtbar Um die Tubulusveranderungen besser zu erkennen wurden die *Diuretica* uber langere Zeit verabreicht Die Tiere erhielten Merallurıde Natrium (Mercuhydrin) Acetazolamid (Diamox) sowie Hydrochlorothiazid (Esidrex) in einer Dosis von 2mal taglich 5 mg/kg Korpergewicht Die Versuche wurden bis zu 6 Wochen ausgedehnt

Mercuhydrin fuhrt nach 10 Tagen zu einer gleichformigen Mitochondrienschwellung im distalen Tubulus vorwiegend im distalen Teile des aufsteigenden Schenkels und im Mittelstuck (Abb 1) Damit ist eine Aktivitatsvermehrung besonders der Succinodehydrogenase verbunden Im proximalen Tubulus findet sich eine unregelmaßige Mitochondrienschwellung im Mittelteil Nach 30 Tagen Verabreichung sind dagegen schwere Veranderungen am proximalen Tubulus eingetreten die nun vor allem *distale Abschnitte betreffen (Abb 2) Es zeigt sich hier eine starke* unregelmaßige Mitochondrienschwellung die begleitet ist von Verminderung der Aktivitat fast samtlicher Dehydrogenasen Im distalen Tubulus tritt ebenfalls Aktivitatsverminderung ein jedoch in geringerem Ausmaß Diese Befunde sind nicht vereinbar mit fruheren Untersuchungen uber die Aktivität der Succinodehydrogenase nach Verabreichung toxischer Dosen von Quecksilberdiuretica *(4)* Sie decken sich auch nur teilweise mit Angaben uber



Abb. 1. Mercuhydrin, 10 Tage. Mitochondrienschwellung im distalen Tubulus (linke Bildseite) sowie in Einzelzellen proximaler Tubuli. Succinodehydrogenase. 560mal

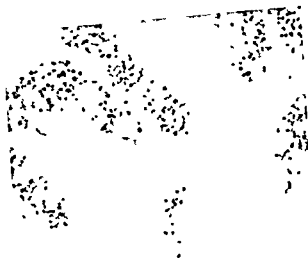


Abb. 2. Mercuhydrin ... Aktivitätsverlust in d...

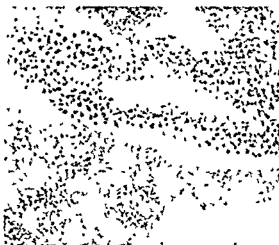


Abb. 3. Acetazolamid, 10 Tage. Akt[illegible] [illegible] gleichförmige Mitochondrienschwellung in Zellen [illegible] Tubulus [illegible] 1105mal

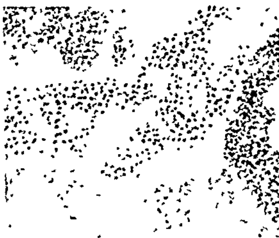


Abb. 4. Hydrochlorothiazid, 5 Tage. D[illegible] Tubulus [illegible] Mitochondrienschwellung. Leichte Akti[illegible] in Zellen eines anliegenden corticalen Sammelrohres [illegible] 1050mal

die Lokalisation der Verminderung nachweisbarer Protein gebundener Sulfhydrylgruppen im Nierenepithel (*42 43*) Die von BARRON und KALNITZKY (*44*) angegebene Hemmung der Succinoxydase durch Quecksilber tritt in vivo anscheinend nur nach Verabreichung sehr hoher Diureticadosen ein Neuere Untersuchungen von KESSLER et al (*45*) am Hund zeigen keinen Zusammenhang zwischen der renalen Anreicherung und Ausscheidung verschiedener Quecksilberverbindungen und *ihrer diuretischen* Aktivität Die letztere scheint nicht abhangig zu sein von direkter Blockierung reaktionsfahiger Sulfhydrylgruppen am Enzym sondern allein von der sterischen Konfiguration der wirksamen Verbindung Die vorliegenden cytochemischen Befunde sind mit dieser Ansicht vereinbar Sie vermogen zunächst jedoch keinen weiteren Aufschluß uber den Mechanismus zu geben der zur Mitochondrienveranderung und damit zur Beeinflussung der Zellatmung fuhrt

Nach Verabreichung von *Acetazolamid* sind ahnliche Mitochondrienveranderungen des distalen Tubulus wie nach Verabreichung von Mercuhydrin zu erkennen (Abb 3) Mitochondrienveranderungen im proximalen Tubulus treten nach Acetazolamid jedoch erst nach langerer Behandlung auf und erreichen nie ein starkes Ausmaß Sie sind regelmaßig uber samtliche Abschnitte der proximalen Konvolution verteilt Wird Diamox uber 4 Wochen verabreicht ist eine Aktivitätsverminderung vor allem der Succinodehydrogenase in den Schaltzellen der proximalen Sammelrohrsegmente nachzuweisen

Hydrochlorothiazid steht in seiner Wirkung auf die mitochondriale Aktivitat und Struktur etwa in der Mitte zwischen Mercuhydrin und Acetazolamid Die Veranderung im distalen Tubulus ist die gleiche wie sie nach kurzdauernder Verabreichung des Hg Diureticum eintritt (Abb 4) Eine maßig stark auftretende Mitochondrienschwellung im proximalen Tubulus ist auf distale Abschnitte konzentriert Es ist auffallend daß im Falle von Hydrochlorothiazid die *Mitochondrienschwellung auch* bei langdauernder Behandlung nicht fortschreitet Man kann diesen Befund als Ausdruck einer limitierten und gesteuerten Beeinflussung der Energieubertragung im Mitochondrion betrachten Die nach langer dauernder Applikation diuretisch wirksamer Substanzen auftretenden Mitochondrienveranderungen im Tubulussystem der Rattenniere sind schematisch in Abb 5 zusammengefaßt

Es ist z Z nicht moglich die Wirkung der verschiedenen Diuretica auf die Struktur der Mitochondrien bestimmter Tubulus

abschnitte zu erklären. Bei Betrachtung des Wirkungsmechanismus dieser Substanzen lassen sich jedoch gewisse Anhaltspunkte gewinnen.

Organische Hg-Verbindungen wirken durch Blockierung des tubulären Transportmechanismus für Na^+ und Cl^- (*46*) vor allem

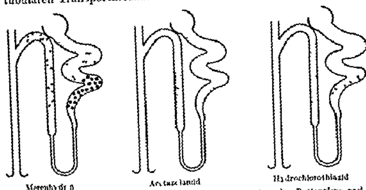


Abb. 5. Ausmaß der Mitochondrienschwellung im Tubulussystem der Rattenniere nach Applikation verschiedener Diuretica. Stärkere Schwellung ist gleichbedeutend mit Verminderung der oxydativen Aktivität

im proximalen Tubulus (*47*). Eine gewisse Wirkung auf den distalen Tubulus ist auf Grund des verminderten K^+-Austausches wahrscheinlich (*48*). Eine direkte Beeinflussung intramitochondrialer Fermente ist anzunehmen, da Hg-Diuretica zu einem beträchtlichen Teile an die mitochondriale Zellfraktion gebunden werden (*49*). Hg^{++} führt in vitro zu Mitochondrienschwellung (*26*). Die besonders starke Veränderung im distalen Teile des proximalen Tubulus läßt sich durch die bevorzugte Anreicherung von Hg-Diuretica in diesem Abschnitt erklären. Mittels Autoradiographie am isolierten Nephron konnte Hg^{203}-markiertes Mersalyl in diesem Teile des Tubulus nachgewiesen werden (*50*).

Die Wirkung von Acetazolamid und möglicherweise von Hydrochlorothiazid auf die Mitochondrien des distalen Tubulus konnte aus der Hemmung des distalen H^+-Transportes erklärt werden (*51*). Es wäre denkbar, daß die in beiden Fällen auftretende vermehrte K^+-Ausscheidung zu einer relativen Verminderung des intramitochondrialen Kaliums und zu einer vermehrten Hydratation der Organellen führt. Eine enge Beziehung zwischen Mitochondrienstruktur und intramitochondrialer Kaliumkonzentration wurde in vitro nachgewiesen (*52*). Kaliumionen sind für die Aufrechterhaltung der oxydativen Phosphorylierung notwendig (*53*).

Die Resultate derartiger in vitro Versuche lassen sich in direkte Verbindung bringen mit Zellveranderungen wie sie nach Kaliummangel in vivo auftreten

e) Alimentarer Kaliummangel Kaliumarme Ernahrung fuhrt bei der Ratte nach 10—20 Tagen zu ausgedehnter Mitochondrienschwellung im ganzen Tubulussystem (*54*) Diese Veranderung ist begleitet von einem Neuauftreten von Succinodehydrogenase Aktivitat in den Sammelrohren der Papille Dazu tritt eine Zunahme der Aktivitat TPN abhangiger Enzymsysteme in distalen Tubulusabschnitten mit Einschluß der Sammelrohre (*55*) Wahrend bei Kaliummangel eine wesentliche Beeintrachtigung der Respiration im proximalen Tubulussystem eintritt lassen sich adaptive Veranderungen im Enzymgehalt der distalen Abschnitte des Nephrons verfolgen

IV Schlußfolgerung

Die Verteilung hydrolytischer und oxydativer Enzymaktivitat weist auf die außerordentlich komplexe Natur metabolischer Ablaufe im Nephron hin Besonders augenfallig wird die stark unterschiedliche funktionelle Wertigkeit einzelner Zellabschnitte beim Studium der Mitochondrienfunktion Die an mehreren Beispielen demonstrierte Anwendung cytochemischer Methoden zeigt die außerordentliche Heterogenitat der Mitochondrien hinsichtlich Enzymaktivitat und Reaktion auf metabolische Veranderungen Von wenigen Ausnahmen abgesehen sprechen die Mitochondrien innerhalb einer Einzelzelle verschieden stark auf schadigende Einflusse an Diesen Reaktionen entsprechen feine Alterationen im Energiehaushalt

Die biochemische Analyse eines Gewebshomogenats oder einer Zellfraktion erlaubt nur den Mittelwert einer großen Zellpopulation zu erfassen Man vergißt leicht daß in einem heterogenen System die umschriebene Veranderung einer Komponente der gebrauchlichen quantitativen Untersuchung nicht zuganglich wird Dies gilt besonders fur ein derart komplex strukturiertes und hoch differenziertes Organ wie die Niere Es ist deshalb zu erwarten daß die Entwicklung und Anwendung exakter cytochemischer Methoden (*56*) einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung des Enzymchemismus der Zelle leisten werden

Herrn P D Dr F Gross danke ich fur seine Hilfe bei der Durchfuhrung einer Reihe der mitgeteilten Versuche

Zusammenfassung

1 Die verschiedenartige Lokalisation hydrolytischer und oxydativer Fermentaktivität in der normalen Niere weist auf eine ausgepragte funk

Ietent on na h DCA sowie bei Amu nu leoski ephrose diskut ert Auf M tochondrienveran lerungen in der Niere be Mg und K Mangel wird hingewiesen

4 D e Macula densa les i tal n Tubulus ze gt eine hohe Aktivität der Glucose 6 Pl osphatd l y lr gen ise D V ra d rungen d eser Enzym aktivität bei verschiedenen F rmen exp mei teller Hypertension werden besprochen

5 Chronische Verabre hun d uret sch w rksamer Substanzen fuhrt

proximalen Konvolut on Que ksilberd uret ca fuhren zu bedeutend stär keren Alterationen mitochondrialer Aktivität im pr x malen Tubulus

Summary

1 The varyu g localisation of hydrolyt and oxidative enzymatic activity in the normal ki lney is evidence of the marked functional hetero geneity of the tubular cells within the anatom cally d visible segments of the nephron In the ki lney of the rat th activity is fairly evenly di tributed

5 Chronic administration of diuretic substances leads to alterations in mitochondrial enzyme activity in the distal and proximal tubule The

chondrial activity in the proximal tubule

Résumé

1 La localisation variable de l'activité enzymatique hydrolytique et oxydative dans le rein normal indique une diversité fonctionnelle très marquée des cellules tubulaires dans le cadre des «entités anatomiques» du néphrone Dans le rein du rat, l'activité enzymatique n'est assez régulièrement repartie sur tous les secteurs tubulaires que pour les hydrolases en *relation avec la fraction lysosome, et pour une série de déshydrogénases* dependant du DPN La repartition de ces dernières correspond à peu pres à la densite des mitochondries dans les divers secteurs tubulaires

Literatur

1 WACHSTEIN M J Histochem Cytochem 3, 246 (1955)
2 NACHLAS, M M, A C YOUNG and A M SELIGMAN J Histochem Cytochem 5, 565 (1957)

7 (1952)
1952)
n 3, 153 (1955)
tochem 5 161

8 Meyer J and J P Weinmann J Histochem Cytochem 3 134 (1955)
9 Holt S J and R F J Withers Proc Roy Soc Lond Biol Sc 148, 520 (1958)
10 Fishman W H and J P Baker J Histochem Cytochem 4 570 (1956)
11 Rutenburg A M S H Rutenburg B Monis R Teague and A M Seligman J Histochem Cytochem 6 1[illegible] (1958)
12 Nachlas M M D T Crawford and A M Seligman J Histochem Cytochem 5 264 (19[illegible])
13 Holt S J and D C O'Sullivan Proc Roy Soc Lond Biol Sc 148 465 (1958)
14 Dixon M and E C Webb Enzymes London 1958
15 Kun F and L G Abood Science 109 144 (1949)
16 Nachlas M M K C Tsou E de Souza C S Cheng and A M Seligman J Histochem Cytochem 5 4[illegible] (1957)
17 Pearse A G E J Histochem Cytochem 5 515 (1957)
18 Beyer H u T Fyl Chem Ber 8[illegible] 1[illegible] (1954)
19 Scarpelli D G and A G E Pearse Anat Rec 132 133 (1958)
20 Scarpelli D G R Hess and A G E Pearse J Biophys Biochem Cytol 4 747 (1958)
21 Hess R D G Scarpelli and A G E Pearse J Biophys Biochem Cytol 4 [illegible]53 (1958)
22 Bartley W and R E Davies Biochem J 5[illegible] 37 (1954)
23 McFarlane M G and A C Spencer Biochem J 54 569 (1953)
24 Lehninger A L Harvey Lect 49 1[illegible] (1953 1954)
25 Beyer R E L Ernster H Low and T Beyer Exper Cell Res 8, 586 (195[illegible])
26 Tatley D F J Biol Chem 22[illegible] [illegible] (1956)
27 Laaflaub J Helvet physiol pharmacol acta 11 157 (1953)
28 Baltscheffsky H Biochim biophys acta 2[illegible] 38 (1957)
29 Hess R I MacIntyre N Alcock and A G E Pearse Brit J Exper Path 40 80 (1959)
30 Raaflaub J Helvet physiol pharmacol acta 11 142 (1953)
31 Ernster L and H Low Exper Cell Res 8 Suppl 3 133 (1955)
32 Scarpelli D G G Tremblay and A G E Pearse In Vorbereitung
33 Hess R and F Cross Amer J Physiol (Im Druck)
34 Smith H Principles of renal physiology New York 1956 p 98
35 Dorfman R I Vitamins and Horm 10 331 (1952)
36 Hess R and A G E Pearse Brit J Exper Path 40 243 (1959)
37 Frenk S I Antonowicz J M Craig and J Metcoff Proc Soc Exper Biol Med 89 4[illegible] (1955
38 Figgelson F B J W Drake and L Recant J Laborat Clin Med 50 437 (1957)
39 Singer B Endocrinology 60 4[illegible] (1957)
40 Das Gupta D N Kalant and C J P Girolo Proc Soc Exper Biol Med 100 [illegible] (1959)
41 Mustakallio K K and A Telkka Science 118 320 (1953)
42 Bahn R C and J B Langley J Pharmacol Exper Therap 118 3[illegible] (1956)
43 Cafruny L J A Farah and H S Di Stefano J Pharmacol Exper Therap 11[illegible] 390 (19[illegible])
44 Barron E S G and G Kalnitzky Biochem J 41 340 (1947)
45 Kessler R H R Lozano and R F Pitts J Clin Invest 36 656 (1957)

46 PITTS, R F, and O W SARTORIUS J Pharmacol Exper Therap 98 161 (1950)
47 BERLINER R W Ann N Y Acad Sc 71, 324 (1958)
48 BERLINER, R W, T J KENNEDY JR and J ORLOFF Amer J Med 11, 274 (1951)
49 GREIF, R L, W J SULLIVAN, G S JACOBS and R F PITTS J Clin Invest 35 38 (1956)
50 DARMADY, E M, and F STRANACK Proc Soc Exper Biol Med 100, 658 (1959)
51 PITTS, R F Amer J Med 24, 745 (1958)
52 AMOORE, J E, and W BARTLEY Biochem J 69, 223 (1958)
53 PRESSMAN, B C, and H A LARDY Biochim biophys acta 18 482 (1955)
54 HESS, R u A G E PEARSE Unveroffentlichte Versuche
55 PEARSE, A G E, and C R MACPHERSON J Path Bact 75, 69 (1958)
56 PEARSE, A G E J Clin Path 11, 520 (1958)

Diskussion

schwellung nur e ne Verm nderu g de M (a Bats nnerhalb der Zellen von Bede tung ist

De Stärke der Granulierung d juxtag om rularen Z ll n des Vas afferens unterl egt Veranderungen wel l nsche n nd ler Zu oder Ab nahme der Macula densa Akt a para el v rl f n S mt sche nt ein enger Zusammenhang zwischen d n juxtaglomerul ren Granula und lem maculären Segment des d tal n T b l zu best he Fe t muß g uber d e Natur d eses Zusammenhang z j k lierer da w r noch ke nen w rklichen Anhaltspunkt uber d e ph l g sche B d utung d ser S ruk turen bes tzen In den juxtag omer la Z ll ka n d r l am chen Niere im Coldblatt Exper me t un e f m ta den m Akt tat on Glucose 6 phosphatdehydrog nase a f r t n D ese Ak tat wird je loch nur beobachtet wenn d ese be Ferm ntreakt m n ganz n Vas aff rens stark vermehrt erscheint (se b j l t l h In genase kommt in geringem Maße m ganzen (faß st m l r rn akn Niere or

FREY Haben Sie Erfahrun n t d r h toch misc e Darstellung der Carboanhydrase?

HESS: Ich habe mir z eml h gr ße M h g g ben d e b jetzt beschrie benen Reakt onen fur arbon l drase pruf und habe sowol l m t der ursprungl chen Methode on KUTATA w n der M d fikat onen v n *BRAUN FALCO und HAUSLER keine gut n E fahrungen gema ht Ich konnte* d ese Resultate n ht bestät gen

FIEST W r haben a ch sel r s hl hte Erfal r nge dam t gema ht

BEYER Ich mochte H rn HE fra wie er l e M t lond en s hwellung defin ert Wa man auf e n n S hn t n s ht st n l ts andere als Farbstofftropf hen ers h l ner ß An l n rsc st es a s el h tronenm kroskop chen Untersu l nge l kannt daß he M tochon lr n eu e sehr charakter t s h län l he Strukt r fwe sen B t e gentl ch die Beziehung zw schen dem wa S l l a l t n mi ler Form und der wirkl chen Große ler M toch n lrien N h e zwe te Frage S e s n l etwas rasch an der Frage B r n h x D A nd Ma ula l nss vorbe gegangen V ell cht wurde S d r Dr (R ss n ch etwas dazu sagen?

HESS W e erwähnt s n l d e Fo m az nal l gern ger als Punkte od r Bänder von etwa 0 3 μ Durchmess r n reg lmäß gen Abständen in der Längsachse des M toch ond on a ge rd net Zw l e len Kart t ffl nkt n liegen n l t reakt ve Part en n 0 3 l re te I e regelmäßige p nkt form ge Formazanal lagerung laßt s h n ht m t l h r bekan ten Ul ra strukturen des M tochond on n Bezieh ng l ringen S e tr tt m M tochon dr en im Gewebeschn tt auf gl hart g w e n n s tr as l rten M toch n l n nach Inkubat on m selben Tetrazol l alt gen M l um und ist m t sämtl hen der verwend ten *Substrate z ern eren*

KLEINSCHMIDT Und d e Schwel un ?

HESS Be l e nsetzen ler M tochondri nschwell ng d hnen s ch l e Formazanpunkte ent pre l en l der Verbr ter ng der Membranoberfläche der Organelle aus und konfl erer Be extrem starker S hwell ng ble bt d Akt v tät auf e nen peripheren Ab ch n tt ler L popr t nmembran der entstandenen Blase beschränkt

GROSS Es i t eigenart g daß bei Besprech ng d r enzymatischen Akt itäten in len N erennie las bekannteste Enzym las Renin erwähnt

[1] Histochem e 1 99 (1958)

wird Die Zusammenhänge zwischen Renin Aktivität die wir als pressorische Wirkung eines Nierenextraktes darstellen können und morphologischen

eine Zunahme der Granula mit einer gesteigerten pressorischen Aktivität einher

REUBI Bei der Ratte oder?

GROSS Dies findet sich nicht nur bei der Ratte sondern auch beim Kaninchen Und nun ist es sehr interessant daß Dr HESS eine gleiche Parallelität in bezug auf die Glucose 6 phosphatdehydrogenase in den Mitochondrien der Macula densa zeigen konnte Ob dies unabhängige

Kochsalz überdosiert wird Dabei ist aber zu berücksichtigen daß diese Vorgänge zu ihrer vollen Entwicklung 3—4 Wochen benötigen Nach 8 Tagen bis 2 Wochen sind zwar schon Veränderungen nachweisbar aber die Reaktion ist noch nicht voll ausgebildet Dies kann an unseren Methoden liegen Wenn wir den Gehalt an pressorischen Substanzen in der Niere

die

und

und

ht

HERKEN Ich bitte um Auskunft über die Dosierung von Kochsalz und

GROSS Desoxycorticosteron dient nur als Verstärker der Kochsalzwirkung Sie können mit Kochsalz wenn Sie es genugend lange geben gleiche qualitative Veranderungen vielleicht nicht ganz im gleichen Ausmaß erzielen aber erst nach langerer Zeit

HERKEN Wieviel Kochsalz geben Sie?

GROSS 1—2%ige Kochsalzlösung als Trinkflussigkeit Desoxycorticosteron hat nur den Vorteil daß der Prozeß verkurzt wird Das gleiche geht auch mit Aldosteron nur mussen davon relativ höhere Dosen gegeben werden als von Desoxycorticosteron

HEINTZ Geht es auch mit DOCA allein?

[illegible]

Nahrung extrem natriumarm ist oder wenn die Nebennieren fehlen

[illegible]

immer vorgestellt haben daß die Steroide am distalen Tubulus stärker wirken

HESS Wir haben Veränderungen d r mito hondrialen Aktivitat nach Ung [illegible]

[illegible]

en Tubulus waren je na h d m Typus des verwendeten Diureticums verschieden und bei Hg Diuretica wetats am stärksten ausgesprochen

Der Angriffpunkt eines Diureticum kann nach den vorliegenden Versuchen nicht ein[illegible] mit der Lokalisation der Mitochondrienschwellung [illegible] fiziert werden Eine enge Beziehung scheint jedoch im Hinbli k auf autoradiograp[illegible] Untersuchungen wahrscheinlich

GROSS Wie weit sind die von Ihnen gefundenen Mitochondrienveränderungen reversibel bzw nach welcher Zeit werden sie irreversibel?

[illegible]

CH [illegible] FRIEDBERG Our present concept of the physiology of the kidney emphasizes a difference in functional localization and similarly a difference in localization of the site of action of various diuretics It seems to me that the changes you showed did not disclose that sharp distinction It may be that the methods employed do not reveal specific functional disturbances Perhaps you would mention whether or not any of these histochemical

parallel mit einer Abnahme der pressorischen Aktivität und umgekehrt geht eine Zunahme der Granula mit einer gesteigerten pressorischen Aktivität einher

RELBI Bei der Ratte oder?

CROSS Dies findet sich nic
Kaninchen Und nun ist es sel
Parallelitat in bezug auf die
Mitochondrien der Macula den

ber die Dosierung von Kocl sa z und
engen
chnell
nur in
al m t
d viel
ktion

GROSS: [illegible] er der Kochsalz nd lange geben im gleichen Ans

Desoxycortico Das gleiche geht Dosen gegeben

[illegible] oxycorticosteron

was während wir uns doch am distalen Tubulus stärker

[illegible]

GROSS: Wie weit sind die von Ihnen gefundenen Mitochondrienveränderungen reversibel bzw. nach welcher Zeit werden sie irreversibel?

[illegible] sibel und em Aktiv und kann

[illegible]

studies have localised changes corresponding to specific diseases of the tubuli e g as in FANCONI s syndrome or tubular acidosis

ist also unabhangig von der Diurese ist

RICHTERICH Die Ammoniakausscheidung wird nur unterhalb eines kritischen Wertes der von der Species dem Urin p_H und der absoluten Ammoniakkonzentration abhangig ist durch das Urinzeitvolumen determi

KUSCHINSKY Ist das Urinzeitvolumen dann willkurlich geändert worden?

RICHTERICH Die Abhangigkeit der Ammoniakausscheidung vom Urinzeitvolumen unterhalb des kritischen Wertes läßt sich bei allen untersuchten Species (Mensch Hund Ratte Kaninchen Meerschweinchen) besonders deutlich durch experimentelle Variation des Urinzeitvolumens bei konstantem Urin p_H und gleicher Ammoniakkonzentration demonstrieren

KUSCHINSKY Und folgt die Ammoniakausscheidung?

RICHTERICH Die Ammoniakausscheidung wird unterhalb des kritischen Wertes unabhangig vom Urin p_H der Ammoniakkonzentration und der Ammoniakproduktion zu einer ausschließlichen Funktion des Urinzeit

dung deutlich ab so daß ein umgekehrtes Verhalten nach Prednison mindestens als Arbeitshypothese sinnvoll scheint Die bisher vorliegenden Untersuchungen uber das adaptive Verhalten der Nierenenzyme sind allerdings unbefriedigend da immer Homogenate der ganzen Nieren

untersucht wurden wodurch natürlich selektive Veränderungen eines z. B nur in den Sammelrohren lokalisierten Enzymes verwischt werden

festzustellen

HOLLANDER (to HESS) Have you noticed any *histochemical effects of the diuretics on the macula densa or juxtaglomerular apparatus?* Some early work with chlorothiazide has led us to believe that its antihypertensive action might be due to a *suppression of a pressor mechanism in the kidney*

adrenalectomised animals

Kaliumdiurese nach Diamox beobachtet haben was man beim Menschen in dieser Form nicht gesehen hat Haben Sie einmal solche Versuche gemacht in denen Sie gleichzeitig Kalium substituiert haben?

HESS Derartige Versuche liegen nicht vor

HOFFMEISTER Ich komme damit auf die Frage von Herrn SCHWIEGK zurück da ja auch etwa daran zu denken ist ob irgendwelche Veränderungen in den Mitochondrien durch Mineralaustauschvorgänge stattfinden können?

HESS Das ist ein richtiger Einwand Das Ausmaß der Mitochondrienschwellung müßte sich durch Substitution verschiedener Kationen modifizieren lassen

HEIDENREICH Aus den Tabellen von Herrn HESS schien hervorzugehen, daß gewisse Fermentunterschiede in der aufsteigenden und absteigenden

Physiologie und Pharmakologie des Ionenaustausches in der Niere

Von

ROBERT F. PITTS

Die These, daß Ionenaustauschprozesse unter Beteiligung der Nierentubuli bei der Harnbereitung eine wesentliche Rolle spielen, wurde erstmalig von HOMER SMITH (1) in seiner 1937 erschienenen Nierenmonographie postuliert. SMITH vertrat vor allem die Ansicht, daß der Harn durch den tubulären Austausch von Wasserstoffionen für Natriumionen angesäuert wurde. Im Rahmen dieses Ionenaustausches werde das Natriumbicarbonat der Tubulusflüssigkeit in Kohlensäure umgewandelt; diese zerfällt in Wasser und Kohlendioxyd, und letzteres diffundiert durch das Tubulusepithel zurück ins Blut. Andere im Tubulusharn befindliche Puffer werden bei diesem Vorgang teilweise in titrierbare Säure verwandelt. Ein Befund war es vor allem, der schon damals diese Hypothese stützte: MONTGOMERY und PIERCE (2) machten im Verlaufe ihrer Mikropunktionsstudien die Beobachtung, daß 0,33 molare phenolrothaltige Natriumphosphatlösung mit einem pH von 7,5, in den distalen Tubulus eines Frosches injiziert, innerhalb 60 sec die Farbe des sauren Indikators annimmt; da innerhalb des distalen Tubulus nur wenig oder gar kein Phosphat reabsorbiert wird (3), ist die signifikante Ansäuerung am leichtesten durch den Austausch von Wasserstoff für Natriumionen erklärbar.

Während der letzten zwei Jahrzehnte wurde dieses Konzept der renalen Ionenaustauschvorgänge wesentlich erweitert und gefestigt. Obwohl nicht rigoros bewiesen, ist doch ein eindrucksvolles Ergebnismaterial verfügbar, welches den Schluß nahelegt, daß Ionenaustauschvorgänge nicht nur im Bereiche des distalen Tubulus, wie ursprünglich angenommen, sondern im gesamten Nephron stattfinden.

Zu dem Zeitpunkt, als Dr. ALEXANDER und ich (4) an diesem Problem arbeiteten, bestanden drei Theorien der Harnsäuerung. Diese sind schematisch in Abb. 1 dargestellt und können als Phosphat-Reabsorptionstheorie, Kohlensäurefiltrationstheorie und Ionenaustauschtheorie bezeichnet werden. Entsprechend der

Phosphat-Reabsorptionstheorie wird ein Puffergemisch bestehend aus Mono- und Dinatriumphosphat mit einem p_H von 7,4 im Glomerulus abgefiltert, Dinatriumphosphat wird vollständig reabsorbiert und das zurückbleibende saure Mononatriumphosphat wird im stark sauren Harn von p_H 4,8 ausgeschieden. Wir müssen hierbei auch annehmen, daß das gesamte gefilterte Bicarbonat reabsorbiert wird. Wäre dies nicht der Fall, so würde die große

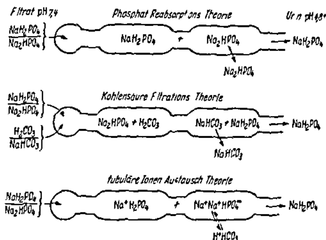


Abb. 1. Theorien über die Acidifizierung des Harnes: oben Phosphat-Rückresorptionstheorie, Mitte Kohlensäurefiltrationstheorie, unten Ionenaustauschtheorie. (Aus R. F. PITTS u. R. S. ALEXANDER: Amer. J. Physiol. 1[illegible], 23[illegible] (194[illegible]).)

Menge des im Glomerulusfiltrat vorhandenen Bicarbonats die relativ kleine, saure Phosphatmenge titrieren, das heißt neutralisieren, und es wäre keinerlei titrierbare Säure zur Ausscheidung verfügbar.

Nierentubuli für Kohlensäure impermeabel wären und andererseits wenn das durch die Reaktion der Kohlensäure mit nichtflüchtigen Puffern gebildete Bicarbonat vollständig reabsorbiert würde. Dieser Vorstellung gemäß würde die Umwandlung von nichtflüchtigen Puffern in titrierbare Säure erfolgen.

Entsprechend der dritten der Ionenaustauschtheorie werden Wasserstoffionen innerhalb der Nierenzellen gebildet und gegen im Tubulusharn befindliche Natriumionen ausgetauscht. Obwohl

die dabei auftretenden Wasserstoffionen letztlich dem Wasser entstammen, besteht doch die Möglichkeit, daß es sich bei der unmittelbaren Quelle um die Kohlensäure handelt, die innerhalb der Zelle durch die Hydratisierung von Kohlendioxyd entsteht.

Man kann leicht die durch einen dieser drei Mechanismen täglich ausgeschiedene Menge titrierbarer Säure berechnen. Hierbei zeigt sich, daß der Phosphatreabsorptionsmechanismus durch die beschränkte Reabsorptionskapazität der Tubuli für dibasisches Phosphat limitiert ist. Der Kohlensäure-Filtrationsmechanismus ist in ähnlicher Weise durch die glomerulär gefilterte Kohlensäuremenge limitiert. Beim Ionenaustauschmechanismus allein ist keine a priori ersichtliche Beschränkung der Austauschkapazität gegeben. Dr. ALEXANDER und ich (1) konnten am azidotischen Hund, dem erhebliche Mengen von Puffersalzen in Form von Natriumphosphat oder Kreatinin verabreicht wurden, erstmalig zeigen, daß unter solchen Bedingungen weit mehr titrierbare Säure ausgeschieden wird, als auf Grund der Phosphat- oder Kohlensäuretheorie möglich ist. Durch dieses Ausschlußverfahren waren wir daher veranlaßt, im Ionenaustausch den bei der Harnsäuerung wesentlichsten Vorgang zu sehen.

Ein Experiment von PITTS, LOTSPEICH, SCHIESS und AYER (6) zeigt an einer normalen Versuchsperson die Ergebnisse und Versuchsbedingungen eines repräsentativen Experimentes, das uns zum Nachweis des Wasserstoff-Natrium-Austausches diente. Durch Einnahme von Ammoniumchlorid am Vortag wurde eine mäßig schwere Acidose hervorgerufen. Ihr Ausmaß ist durch die Bicarbonatkonzentration von 14,8 mMol pro Liter gegeben, ein gegenüber dem Normalwert von 26—28 mMol signifikant reduzierter Wert, und durch das Plasma-pH von 7,34 bzw. 7,35. Im Mittel betrug die Glomerulusfiltration 100 ml/min. Durch eine während des Experimentes durchgeführte Infusion von Natriumphosphat war es möglich, die Plasmaphosphatkonzentration von dem Normalwert von 1,0 mMol/l auf 5,45—6,73 mMol/l zu erhöhen. Die hohe Exkretionsrate von Phosphat, hier 0,4—0,5 mMol/min, ist der wesentlichste Faktor dieses Experimentes. Die gefilterte Phosphatmenge ergibt sich aus dem Produkt der Filtrationsrate und der Plasmakonzentration für Phosphat. Aus der Differenz zwischen gefilterter und ausgeschiedener Menge kann die reabsorbierte Menge errechnet werden. In ähnlicher Weise kann aus dem Produkt von Filtrationsrate und Plasmakonzentration der Kohlensäure die pro Zeiteinheit gefilterte Kohlensäuremenge berechnet werden. Die dabei erhaltenen Daten zeigen, daß das Harn-pH im Durchschnitt 4,6 betrug. Da die im Harn ausgeschiedene Phosphatmenge beträchtlich war, wurde auch eine erhebliche Menge titrierbarer Säure eliminiert, nämlich 0,3—0,4 mäq pro Minute. Dies entspricht etwa einer täglichen Ausscheidung von 6000 cm³ einer $^1/_{10}$ n Säure.

Die weitere Analyse dieser Daten zeigt, daß Phosphatreabsorptions- und Kohlensäurefiltrations-Theorie für die Erklärung der Ausscheidung von titrierbarer Säure nicht ausreichen. Aus der Exkretionsrate von Phosphat und dem pH des Harnes läßt sich als erstes die Exkretionsrate an titrierbarer Säure berechnen. Es ist hier ersichtlich, daß die so berechnete Exkretionsrate

fur titrierbare Saure mit der tatsachlich beobachteten gut ubereinstimmt (Mittelwert 100 3%) Daraus ist zu entnehmen daß die Genauigkeit der verwendeten Methoden groß genug ist um die im weiteren durchgeführte Analyse zu rechtfertigen Macht man die Annahme daß das gesamte *Phosphat als dibasisches rückresorbiert wird so kann man die dem mono-*

ein Drittel der beobachteten Saureausscheidung aufkommen

Tubulare Sekretion von Wasserstoffionen ist daher die ein fachste Erklarung der tatsachlich gefundenen Versuchsergebnisse

Der Versuch einer Erklarung des der Harnsauerung zugrunde liegenden Mechanismus soll anhand eines von uns vorgeschlagenen Schemas einer distalen Tubuluszelle versucht werden Kohlen saure entweder dem cellularen Stoffwechsel oder dem peritubu laren Blut entstammend wird hydriert und bildet Kohlensaure Wasserstoffionen durch Dissoziation dieser Kohlensaure gebildet werden fur Natriumionen der Tubulusflussigkeit im Rahmen des postulierten Ionenaustauschprozesses ausgetauscht Die Natrium ionen zusammen mit einer aquivalenten Bicarbonatmenge werden so dem peritubularen Blut zugefuhrt Die Wasserstoffionen hingegen werden im Harn in Form von titrierbarer Puffersaure in diesem Falle Mononatriumphosphat ausgeschieden Aus den folgenden Grunden wurde der Carboanhydrase eine wichtige Rolle bei diesen Prozessen zugeteilt Einerseits haben DAVENPORT und WILHELMI (7) gezeigt daß dieses Enzym sich in hoher Konzen tration im Nierenkortex findet HOBER konnte ferner zeigen (8) daß der Azidifizierungsvorgang in der Amphibienniere durch Sulfanylamid blockiert werden kann Es ist hinlanglich bekannt

herabsetzt

Die renale Reabsorption und Ausscheidung von Bicarbonat variiert als Funktion der Plasmabicarbonatkonzentration (9) Die den experimentellen Daten zugrunde liegenden Versuche wurden an Hunden durchgefuhrt Ammoniumchlorid wurde am Vortage der jeweiligen Experimente gegeben um die Plasma konzentration von Bicarbonat auf etwa 10—15 mMol pro Liter zu reduzieren Unter diesen Umstanden wird das gesamte gefilterte Bicarbonat resorbiert die Ausscheidung beträgt Null Unter diesen Bedingungen ist der Harn stark sauer Wenn nun die Plasma

konzentration von Bicarbonat durch die Infusion von Natrium bicarbonat graduell erhöht wird, so wird ferner das gesamte gefilterte Bicarbonat reabsorbiert, bis die Plasmakonzentration 22—24 mMol/l erreicht. Bei dieser Konzentration beginnt die Bicarbonatausscheidung. Bei weiterer Steigerung des Plasmabicarbonatspiegels nimmt die Reabsorptionsrate einen konstanten Wert von durchschnittlich 2,4 mMol/100 ml Filtrat an. Die ... Überschuß dieses Wertes gefilterte Menge wird quantitativ ausgeschieden.

Ein solcher Mechanismus wäre imstande, die Plasmakonzentration von Bicarbonat auf einer Höhe von 24—28 mM/l zu stabilisieren. Vor ...
bicarbonat oder ...
Säuren ausreicht ...
machen. Ähnlich ...
gesunden Mensch ...
Hund und dem ... Nierenschwelle für Bicarbonat etwas höher liegt. Demnach ... Plasmakonzentration des gesunden Erwachsenen auf einem ... höheren Wert stabilisiert.

Eine Reihe von Faktoren beeinflussen die renale Reabsorptionsrate von Bicarbonat und dadurch auch die Plasmakonzentration dieses Ions. Zwei Faktoren sind in unserer ... von besonderer Bedeutung: der Kohlendioxydpartialdruck im arteriellen Blut (*10*) und das im Körper vorhandene ... depot (*11*).

Der Einfluß der erhöhten Kohlendioxydspannung auf den Bicarbonat-Reabsorptionsmechanismus ergibt sich aus ... den Experiment.

Natriumbicarbonat wurde dem Versuchstier ... die Plasmakonzentration ...

werden (*12*).

In einer auf die eben beschriebene Weise ... akuten Versuchsserie zeigt die Reabsorptionsrate ... eine straffe Korrelation mit den im arteriellen Pl...

dabei wohl wesentliche und heimlichkeit nach die Wasser Tubuluszellen Kommt es zu einer Erhohung des Kohlendioxydpartialdruckes im arteriellen Blut so ist die Annahme berechtigt, daß infolge der großen Diffusionsfahigkeit des Kohlendioxyds auch dessen Gehalt in den Nierenzellen steigen wird Dies wurde dann ebenfalls zu einer Steigerung der intracellularen Wasserstoffionenkonzentration fuhren

Die Arbeitsweise des von uns vorgeschlagenen Austausch prozesses fur die Bicarbonatreabsorption ist im Diagramm (Abb 2) veranschaulicht Im oberen Anteil der schematisch gezeichneten Tubuluszelle ist die Hydrierung von Kohlendioxyd zu Kohlensaure gezeigt Die Neubildung von Kohlensaure wird durch Carboanhydrase katalysiert durch Sulfonamyl Hemmkorper wie 6063 Acetazolamid unterdruckt Weiter wird die Neubildung von Kohlensaure durch einen Anstieg der Kohlendioxydspannung gefordert in umgekehrter Weise durch einen Abfall der Kohlen dioxydspannung vermindert Wir implizieren hier, daß Änderungen

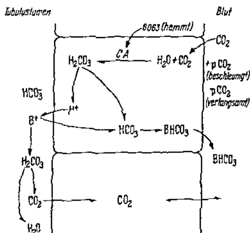


Abb 2 Schematische Darstellung des erweiterten Kationenaustausches bei der Bicarbonat Rückresorption im Nierentubulus [Aus P J DORMAN W J SULLIVAN u R F PITTS J Clin Invest 33 82 (1954)]

der Kohlensaureproduktion innerhalb der Tubuluszelle zu pro portionalen Veranderungen der intracellularen Wasserstoffionen konzentration fuhren

Die so gebildeten Wasserstoffionen werden für intratubuläre Natriumionen ausgetauscht. Durch das in der Tubulusflüssigkeit auftretende Wasserstoffion wird aus Bicarbonat Kohlensäure gebildet. Letztere dissoziiert langsam in Kohlendioxyd und dieses diffundiert durch das Tubulusepithel ins Blut zurück. In der Nierenzelle verbindet sich das dem Tubuluslumen entstammende Natriumion mit dem cellulär verbliebenen Bicarbonation und gelangt ins peritubuläre Blut.

Es ist seit langem bekannt, daß der Kohlendioxydpartialdruck saurer Harne dem des venösen Nierenblutes etwa gleich ist. Hingegen ist der Kohlendioxydpartialdruck alkalischer Harne oft weitaus höher. LOTSPEICH und ich haben diesen Befund in der folgenden Weise gedeutet: Während der distalen Sekretion von Wasserstoffionen in einen bicarbonathaltigen, alkalischen Harn kommt es zur Bildung von erheblichen Kohlensäuremengen. Da das Glomerulusfiltrat und der Tubulusharn normalerweise keine Carboanhydrase enthalten, erfolgt die Dehydrierung von Kohlensäure in Kohlendioxyd nur relativ langsam und ist erst beendet, nachdem der Harn ins Nierenbecken, Ureter und Harnblase gelangt ist — alles Regionen, in denen Permeabilitäts- und Volumen-Oberflächenverhältnisse für die Einstellung eines Gleichgewichtszustandes ungünstig sind. OCHWADT (13) konnte ferner zeigen, daß diese These der verzögerten Dehydrierung experimentell gestützt ist: die intravenöse Infusion von Carboanhydrase führt umgehend zu einem Abfall des hohen Kohlendioxydpartialdruckes alkalischer Harne auf Werte, die denen des venösen Nierenblutes gleichen. Die Annahme scheint daher berechtigt, daß das Enzym glomerulär gefiltert wird, im Tubuluslumen die Dehydrierung von Kohlensäure am Orte ihrer Entstehung katalysiert und dadurch die Einstellung eines Gleichgewichtes für Kohlendioxyd fördert. Dies erfolgt in einer Region des Nephrons, in der die Permeabilität für Kohlendioxyd hoch zu sein scheint und in der die Volumen-Oberflächenverhältnisse für die Abdiffusion des gebildeten Kohlendioxyds günstig sind.

Als wir diesen Ionenaustauschmechanismus der Bicarbonatreabsorption erstmalig diskutierten, machten wir die Annahme, daß er auf das sog. „acidifizierende" distale Tubulussegment beschränkt sei. Spätere Experimente von SCHWARTZ (14), BERLINER (15) u. a. machten es jedoch wahrscheinlich, daß ein grundsätzlich ähnlicher Mechanismus der Bicarbonatreabsorption auch innerhalb des proximalen Tubulusabschnittes erfolgt. Kürzlich durchgeführte Mikropunktionsstudien von GOTTSCHALK et al. (16) und von WINDHAGER und GIEBISCH (17) stützen diese Annahme und

erweitern sie durch den Befund, daß unter gewissen experimentellen Bedingungen proximale Azidifizierung stattfindet Carboanhydrasehemmkörper blockieren daher einen Teil des sowohl proximal, wie auch distal stattfindenden Wasserstoff Natrium austausches

Ein solcher Ionenaustauschprozeß kann nur durch die Verfugbarmachung von freier Energie möglich sein Wasserstoffionen konnen fur Natriumionen derart ausgetauscht werden, daß entweder der aktive Transportmechanismus am Natriumion Wasserstoffion oder an beiden Ionen gleichzeitig angreift Mikropunktionsstudien am Amphibiennephron von GIEBISCH (*18*) und von WINDHAGER und GIEBISCH (*19*) am Rattentubulus haben gezeigt daß Natrium sowohl im Bereich des proximalen wie auch im distalen Tubulus im Rahmen der Reabsorption gegen einen elektrochemischen Gradienten wandert Es ist daher die Annahme berechtigt, daß der Natriumtransport aktiv ist Es ist weiter wahrscheinlich daß der distale Wasserstoffionentransport ins Tubuluslumen ebenfalls aktiv ist, da Konzentrationsgradienten von einer Hohe bis zu 1000 1 zwischen Tubulusharn und Plasma aufrechterhalten werden konnen Da die Wasserstoffionen im proximalen Tubulus entlang eines elektrischen Gradienten wandern moglicherweise auch entlang eines chemischen Gra [illegible] anismus [illegible] ob eine

Ein zweiter Faktor, welcher die Bicarbonat Ruckresorption beeinflußt ist der Fullungsgrad der Kaliumdepots des Organismus [illegible] Ausscheidung von saurem Harn, sogar dann, wenn die Bicarbonatkonzentration des Plasmas auf erhohten Werten gehalten wird (*21*) [illegible]

Die Relation zwischen Bicarbonatreabsorption und Plasmakonzentration von Kalium zeigen Versuche von FULLER MACLEOD

und PITTS (*11*) in denen Hunden entweder Kaliumchlorid oder Kaliumbicarbonat infundiert wurde Bei einer normalen Plasmakonzentration von Kalium etwa 4 0 maq/l betrug der Mittelwert der Bicarbonatreabsorption 2 5 maq 100 ml Filtrat Bei erniedrigten Plasmakonzentrationswerten fur Kalium war die Reabsorptionsrate etwas erhoht bei gesteigertem Plasmakalium hingegen erniedrigt Es ist wahrscheinlich daß der wesentliche und auslosende Faktor die intracellulare Kaliumkonzentration ist und nicht die Plasmakonzentration

Eine Nettosekretion von Kaliumionen wurde erstmalig von BERLINER (*22*) und von MUDGE (*23*) und deren Mitarbeitern klar demonstriert Diese Autoren vertraten die Ansicht daß das glomerular gefilterte Kalium innerhalb des proximalen Konvolutes vollstandig reabsorbiert wurde und daß das im Endharn erscheinende Kalium im Bereich des distalen Konvolutes ins Tubuluslumen sezerniert sei Weiter werde Kalium und Wasserstoff durch einen gemeinsamen Ionenaustauschvorgang fur Natrium ausgetauscht Entsprechend dieser Ansichten wurde ein Kaliumuberschuß Wasserstoffionen vom Ionenaustausch verdrangen und es kame zur Ausscheidung eines alkalischen kaliumbicarbonathaltigen Harnes Wenn andererseits die Verfugbarkeit von Wasserstoffionen verringert ist —z B durch Blockierung der Carboanhydrase — so wird Kalium anstelle von Wasserstoffionen fur Natrium ausgetauscht Solche Verhaltnisse erklaren zumindest teilweise die Beobachtung daß es zum Kaliummangel kommt wenn Sulfonamyldiuretica in hohen Dosen durch langere Zeit hindurch verabreicht werden

Der letzte Ionenaustauschvorgang den ich besprechen mochte ist die Ammoniaksekretion Sowohl am Hund (*24*) wie am Menschen ist die Wasserstoffionenkonzentration des Harnes eine der Hauptdeterminanten der Ammoniaksekretion Versuchsergebnisse die unter Normalbedingungen sowie solche die nach mehrtagiger Acidose gewonnen wurden zeigten unter beiden Versuchsbedingungen in den Kontrollperioden einen sauren Harn Danach wurde Natriumbicarbonat langsam infundiert um die Harnsauerung graduell zu verringern und spater auch den Harn zu alkalisieren wobei die Ammoniaksekretion mit steigendem Harn p_H absinkt Es ist weiterhin jedoch ebenfalls ein leutig daß unter Bedingungen von chronischer Acidose fur einen gegebenen p_H Wert mehr Ammoniak sezerniert wird als unter Kontrollbedingungen Eine Reihe von Autoren (*25*) haben weiter gezeigt daß vermehrte Ammoniakausscheidung in chronischen Acidosen mit einem adaptiven Anstieg des Glutaminasegehaltes der Niere verbunden

ist. Bei der Glutaminase handelt es sich um ein Enzym, das die Desaminierung von Glutamin in Glutaminsäure und Ammoniak *katalysiert*.

NASH und BENEDICT (*26*) waren die ersten, denen es gelang nachzuweisen, daß Ammoniak in der Niere aus Vorläufersubstanzen, die dem arteriellen Blut entstammen, gebildet werden. VAN SLYKE et al. (*27*) zeigten etwas später, daß ihre wichtigste das Glutamin ist und daß Aminosäuren in dieser Hinsicht eine untergeordnete Rolle spielen.

BRIGGS (*28*), PITTS (*24*), ORLOFF (*29*) und eine Reihe weiterer Autoren haben angenommen, daß es sich bei der Sekretion von Ammoniak nicht um einen aktiven *Sekretionsvorgang*, sondern um einen Sonderfall der Diffusion handelt. Die Zellmembranen sind im allgemeinen für Ammoniak permeabel, nicht aber für Ammoniumionen. Es ist unsere Vorstellung, daß das im Zellinneren aus Glutamin und anderen Aminosäuren gebildete Ammoniak in den sauren Harn abdiffundiert, wo es Wasserstoffionen bindet und dadurch Ammoniumionen bildet. Solange der Harn sauer genug ist, um die freie Ammoniakkonzentration niedrig zu halten, wird Ammoniak von der Zelle in das Tubuluslumen entlang eines Konzentrationsgradienten wandern. Je weniger sauer der Harn, um so geringer wird dieser Gradient sein und um so weniger Ammoniak wird pro Zeiteinheit in den Harn abdiffundieren. Obwohl entsprechend dieser Vorstellung die Ammoniumionen nicht direkt für Natriumionen ausgetauscht werden, wird jedoch im *Grunde genommen* dasselbe erreicht. Der distale Tubulus kann keinen steileren Konzentrationsgradienten für Wasserstoffionen als etwa 800—1000 : 1 aufrichten. Ist im Tubulusharn nur wenig Puffer vorhanden, so wird dieser limitierende Gradient durch den Austausch von einer ganz geringen Wasserstoffionenmenge erreicht. Wenn jedoch die Wasserstoffionen durch *Ammoniak* abgepuffert werden, können erhebliche Quantitäten für Natrium

es durch Acetazolamid und ähnliche andere unsubstituierte

Hydrochlorothiazid und die Trifluoromethylderivate des Chlorothiazids haben zusätzlich zu den von Carboanhydrase-Hemmwirkung bestimmten Eigenschaften außerdem noch die Fähigkeit, die tubuläre Rückresorption von Natrium und Chlorid zu erniedrigen. Diese Wirkung ist ähnlich, aber nicht identisch mit jener der Quecksilberdiuretica. Zweifellos beruht diese Wirkung auf der Hemmung eines von Carboanhydrase verschiedenen Ferments, welches entweder als Ionencarrier dient oder welches Energie für einen derartigen Carriermechanismus liefert. Die strukturellen Besonderheiten, welche den Benzothiodiazinen diese Fähigkeit, den Natrium- und Chloridtransport zu hemmen, erteilen, sind unbekannt. Andererseits ist die Gegenwart einer unsubstituierten Sulfonamylgruppe für die Carboanhydrase-Hemmwirkung verantwortlich. Nach ROBLIN (30) ist die Carboanhydrase-Hemmwirkung der Sulfonamylverbindungen auf sterische Ähnlichkeiten der SO_2NH_2-Gruppe mit Kohlensäure zurückzuführen. Hemmstoff und Kohlensäure konkurrieren um die aktiven Zentren des Ferments, eine Ansicht, die von den kürzlich veröffentlichten kinetischen Untersuchungen von SCHWARTZ et al. (31) unterstützt wird. Andererseits beeinflussen die aromatischen und heterocyclischen Anteile des Moleküls die Hemmwirkung stark, wahrscheinlich durch Beeinflussung der Affinität der SO_2NH_2-Gruppe zu den aktiven Zentren des Enzyms.

Die doppelte Wirkungsweise der Benzothiodiazin-Diuretica, nämlich die Carboanhydrase-Hemmwirkung und die Hemmung des Natrium- und Chlorid-Transports, ist durch die Experimente KRUCK's und seiner Mitarbeiter demonstriert worden (32).

Die extracelluläre Flüssigkeitsreserve eines Hundes wurde hierbei durch intravenöse Kochsalzgabe erhöht. Saurer Harn wurde während der beiden Kontrollperioden gebildet. Etwa 98% des gefilterten Natriums, 97% des gefilterten Chlorids und nahezu 100% des gefilterten Bicarbonats wurden rückresorbiert. Eine große Dosis Chlorothiazid, nämlich 10 mg/kg, wurde dann intravenös als Initialgabe verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion von 15 mg Chlorothiazid pro kg/Std. Der Harn wurde augenblicklich alkalisch, wie aus dem p_H-Anstieg von 5,5 auf 7,4 ersichtlich ist. Die Ausscheidung von Bicarbonat stieg von 2 auf 280 µäq/min und die von Kalium von 80 auf über 200 µäq/min. Effekte dieser Art werden gewöhnlich auf eine Hemmung der Carboanhydrase zurückgeführt und sind ähnlich denen von Azetazolamid, Dichlorphenamid und in geringem Grade ähnlich den von Sulfanilamid erzeugten Wirkungen. Die Ausscheidung von Natrium stieg von 300 auf 1300 µäq/min, jene des Chlorids von 500 auf über 1300 µäq/min. Diese Wirkungen sind ähnlich denen der Quecksilberdiuretica. Wiederholung der Initialdosis und Verdoppelung der Infusionsrate bewirkte keinen weiteren Anstieg der Ionenausscheidung. Die Initialdosis hatte bereits einen maximalen Effekt erzielt.

KRUCK hat fernerhin gezeigt daß Chlorothiazid und Azetazolamid denselben Ionenaustauschmechanismus in gleicher Weise hemmen Andererseits ist die Hemmung des Natrium und Chlorid Transportes durch Chlorothiazid von der durch Quecksilberdiuretica bewirkten Hemmung verschieden Verabreicht man Chlormerodrin ein Quecksilberdiureticum in maximal wirksamer Dosis dann wird die Ruckresorption von Natrium und Chlorid von 95 bzw 94% auf 70 bzw 67% der gefilterten Menge herabgesetzt Verdoppelung der Dosis des Quecksilberdiureticums in anderen Experimenten erzeugte keine starkere Blockierung der Ruckresorption Die in diesem Experiment dem Quecksilberdiureticum nachfolgende Applikation von Chlorothiazid erniedrigte die Natrium und Chloridruckresorption weiterhin auf 62 und 57% der gefilterten Mengen Chlormerodrin und Chlorothiazid bedingte Hemmung der Natrium und Chlorid Ruckresorption sind somit additiv Die beiden Drogen erniedrigen die Ionenruckresorption in verschiedener Weise

KRUCK schloß aus diesen Studien daß Natrium und Chloridionen entweder durch drei funktionell distinkte Mechanismen ruckresorbiert werden oder daß ein Einzelmechanismus energetisch aus drei verschiedenen Quellen gespeist wird Wie dem auch sei auf alle Falle wird ein Teil der Ruckresorption durch Quecksilberdiuretica gehemmt ein anderer durch Chlorothiazid wahrend ein dritter durch beide Drogen unbeeinflußt bleibt Die Carboanhydrase Hemmwirkung des Chlorothiazids scheint vollig unabhangig von der Hemmwirkung dieser Droge auf den Natrium und Chloridtransport zu sein Somit hat eine Molekulart zwei verschiedene pharmakologische Wirkungen auf den Transport von Ionen

Die Frage des Angriffspunktes dieser Drogen im Nephron wurde mit der erstmals von MALVIN SULLIVAN und WILDE (33) beschriebenen Stop Flow Methode zur Lokalisierung tubularer Funktionen untersucht (34)

werden über
ird in Form
d nach einer
ierholt

Der Sinn dieses Experimentes ist folgender: Abklemmen des Ureterkatheters bewirkt raschen Anstieg des intratubulären Druckes mit dadurch bedingtem Sistieren der glomerulären Filtration. Eine statische Flüssigkeitssäule bleibt für die Dauer der Abklemmung mit dem Tubulusepithel in Kontakt. Während dieses Zeitabschnittes vollzieht das Tubulusepithel an der statischen Flüssigkeitssäule in gesteigertem Maß jene Operationen, welche es normalerweise in *geringerem* Ausmaß an der fließenden Flüssigkeitssäule durchführt. Die ersten nach Lösen der Klemme erhältlichen Proben repräsentieren Harn, welcher mit den mehr distalen Abschnitten, die späteren Proben solchen, welcher mit mehr proximalen Teilen des Nephrons in Kontakt gewesen war. Gewöhnlich injizieren wir 30 sec vor Öffnen der Klemme ein Gramm Inulin, um das Erscheinen des nach Lösen der Klemme neu durch glomeruläre Filtration gebildeten Harnes zu markieren.

Eine Reihe von Tatsachen lassen eine solche Interpretation nicht gerade ideal erscheinen. Erstens, wie HIERHOLZER (35) klar gezeigt hat, sistiert die Glomerulusfiltration nicht gänzlich während der Abklemmung. Weitere Flüssigkeitsresorption findet sowohl in proximalen wie auch in distalen Segmenten während der Abklemmung statt, und diese Flüssigkeit wird durch neugebildetes Filtrat ersetzt. Zweitens variieren die Nephren in ihrer Länge, so daß eine gegebene Harnprobe nicht für eine Lokalisationsstelle in allen Nephren repräsentativ ist. Drittens müssen die sog. „proximalen" Proben die distalen Teile des Nephrons passieren. Das heißt, sie sind nicht wirklich repräsentativ für proximale Tubulusflüssigkeit. Das Bemerkenswerte dieser Technik liegt für mich darin, daß sie Resultate liefert, die in Übereinstimmung sind mit bekannten Tatsachen. Meine persönliche Ansicht ist, daß sie nur für qualitative Studien der tubulären Funktionen geeignet ist.

Die Resultate zweier „Stop Flow"-Versuche, welche in rascher Aufeinanderfolge an einer Niere eines Hundes durchgeführt wurden, sind in Abb. 3 dargestellt.

Der erste Versuch stellt ein Kontrollexperiment unter sog. Normalbedingungen dar, soweit dieser Ausdruck für eine so abnorme Bedingung verwendet werden kann. Ein Initialstoß von 10 mg/kg Dichlorphenamid und eine Dauerinfusion von 15 mg kg/Std waren vor Beginn des zweiten Versuches verabreicht worden. Dichlorphenamid ist eine Dichlor-disulfonamyl-Verbindung, welche ebenso wie Acetazolamid eine Hemmung der Carboanhydrase bewirkt. Die Prozente des zum Zeitpunkt der Klemmenöffnung in der Niere enthaltenen Harnvolumens sind auf der Abszisse dieses Diagramms aufgetragen. Der Wert von 100% kumulativen Volumens ist willkürlich durch jene Harnprobe begrenzt, in welcher die Inulinkonzentration die Hälfte ihres späteren Maximalwertes erreicht. Wie bereits erwähnt, war ja Inulin 30 sec vor Öffnen der Klemme injiziert worden.

Inulin aus kurzen Nephren wird früh, das aus langen Nephren stammende spät erscheinen

Im unteren Teil des Diagramms sind die U/P Konzentrationsquotienten für Kreatinin gezeigt Jene ganz rechts stammen von mittlen Kontroll

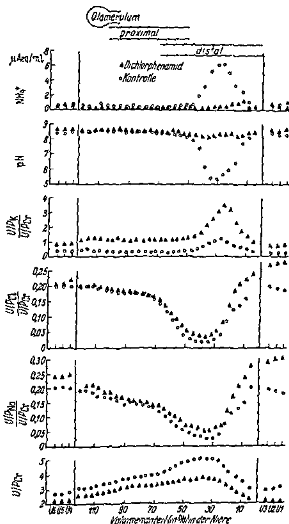


Abb 3 Lokalisationsversuch der Hemmung von Ammoniumsekretion Harnazidifizierung und Steigerung der Kaliumsekretion durch Dichlorphenamid mittels Stop-Flow Analyse (Aus R H Kessler K Hierholzer R S Gurd and R F Pitts Amer J Physiol 196, 1346 (1959))

clearanceperioden, die am weitesten links von finalen Kontrollclearanceperioden. Die dazwischen liegenden Werte stammen von den nach Öffnen der Klemme in rascher Folge gewonnenen Einzelproben. Werte auf der rechten Seite stellen Proben von distalen, solche auf der linken Seite, Proben von proximalen Teilen des Nephrons dar. Je größer der U/P Quotient, desto stärker war die stattgefundene Wasserrückresorption.

U/P Quotienten für Kalium, Chlorid und Natrium wurden in allen Proben gemessen. Jeder dieser Quotienten wurde durch die gleichzeitig bestimmten Kreatinin U/P Quotienten dividiert, so daß alle U/P Quotienten für die stattgefundene Wasserrückresorption korrigiert sind. Der U/P Quotient einer bestimmten Substanz, dividiert durch den U/P Quotienten für Kreatinin, liefert dieselbe Information wie der durch die Glomerulusfiltrationsrate dividierte Clearancewert dieser Substanz. Werte größer als 1,0 bedeuten Sekretion, jene kleiner als 1,0 Resorption. Die Ergebnisse des Kontrollversuches sind als Kreise dargestellt, jene des Dichlorphenamidversuches als Dreiecke.

Aus dem oberen Teil des Diagramms ist ersichtlich, daß Ammonium im distalen Teil des Nephrons sezerniert wird und zwar in einer Region, welche sich mit der Azidifizierungsregion deckt. Nach Dichlorphenamidgabe ist der Harn nicht mehr sauer und die Ammoniumsekretion hört auf.

Im Kontrollversuch erscheint in derselben Gegend des distalen Nephrons, welche Ammonium sezerniert und die den Harn azidifiziert, ein kleiner Sekretionsgipfel für Kalium. Diese Sekretion von Kalium ist nach Verabreichung von Dichlorphenamid beträchtlich verstärkt.

Unsere Lokalisation der Sekretion von Wasserstoffionen, Ammonium und Kalium ist notwendigerweise eine grobe und steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von ULLRICH (*36, 37*), der die Funktionen der Azidifizierung und Ammoniaksekretion teilweise in die Sammelrohre versetzt. Sie stehen auch in Einklang mit der Ansicht, daß Wasserstoff- und Kaliumionen durch einen gemeinsamen Mechanismus sezerniert werden und daß sulfonamylartige Hemmstoffe der Carbonanhydrase die Verfügbarkeit der Wasserstoffionen für den Austauschmechanismus herabsetzen und dadurch die Kaliumsekretion fördern. Eine solche Interpretation ist fernerhin in Übereinstimmung mit der Ansicht, daß Ammoniumionen durch Diffusion und Abfangen im sauren Milieu sezerniert werden.

Die Schwierigkeiten, die sich einer kritischen Bewertung der proximalen U/P Quotienten entgegenstellen, werden bei Betrachtung der Kaliumwerte deutlich. Alle proximalen Proben enthielten mehr Kalium nach Dichlorphenamid als vorher. Tatsächlich sind alle U/P Quotienten größer als 1,0, so daß man der Versuchung unterliegen konnte, eine proximale Kaliumsekretion zu postulieren. Alle proximalen Proben müssen jedoch auf ihrem Weg zur Sammelstelle das sekretorische Segment des distalen Tubulus passieren und es ist wahrscheinlich, daß das zusätzliche Kalium in dieser Stelle hinzugefügt wird. Von Studien dieser Art läßt sich

also nicht sagen, in welchem Ausmaß Kalium im proximalen Tubulus rückresorbiert wird.

Natrium- und Chloridionen werden am stärksten im distalen Konvolut rückresorbiert, am vollständigsten an einer Stelle etwas

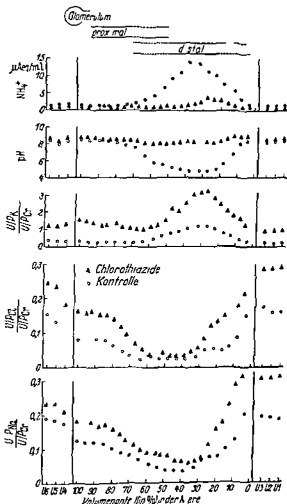


Abb. 4. Lokalisation der Hemmung von Ammoniumsekretion, Harnazidifizierung und der Hemmung von Natrium- und Chlorid-Rückresorption mittels Stop-Flow-Analyse. [Aus R. H. KESSLER, K. HIERHOLZER, R. S. GURD and R. F. PITTS: Amer. J. Physiol. 196, 1346 (1959)]

proximal von der an welcher Wasserstoff Kalium und Ammonium sezerniert werden Der distale Rückresorptionsmechanismus für Natrium und Chlorid scheint durch Dichlorphenamid nur unbedeutend wenn überhaupt beeinflußt zu werden In quantitativer Hinsicht übersteigt die paarweise Rückresorption von Natrium und Chlorid bei weitem den Austausch von Natrium für Kalium Wasserstoff und Ammonium Es ist deshalb unmöglich mit Sicherheit die Erniedrigung der Natrium Rückresorption zu identifizieren welche aus der Reduktion des Ionenaustausches resultiert

In Abb 4 sind die Ergebnisse zweier ähnlicher Experimente zusammengefaßt

Der erste Versuch dient wieder als Kontrolle während der zweite der Verabreichung einer relativ großen Dosis von Chlorothiazid folgte Es ist deutlich sichtbar daß Chlorothiazid die Sekretion von Ammonium und die Ansäuerung des Harnes herabsetzt und daß es die Kaliumsekretion in derselben Weise und etwa zum gleichen Ausmaß fördert wie Dichlorphenamid Der Effekt der beiden Drogen auf die proximale Rückresorption von Natrium und Chlorid scheint jedoch unterschiedlich zu sein Dichlorphenamid ist wirkungslos während Chlorothiazid die proximale Rückresorption dieser beiden Ionen partiell blockiert Eine solche Interpretation ist allerdings etwas waghalsig da ja die proximalen Proben auf dem Weg zur Sammelstelle die distalen Teile des Nephrons passieren müssen Das distale Nephron verringert die Ionenkonzentrationen der Stop Flow Proben auf praktisch Null Andererseits scheint die Rückresorptionsfähigkeit des distalen Teils des Nephrons für Natrium und Chlorid durch Chlorothiazid nicht signifikant beeinflußt zu werden Wir glauben daher daß die maßgebliche Hemmwirkung des Chlorothiazids auf die Natrium und Chloridrückresorption in den proximalen Teilen des Nephrons stattfindet

Die Ergebnisse weiterer Versuche zeigen (39) daß die diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids im wesentlichen der des Chlorothiazids ähnlich ist (Tab 1)

Isotone Kochsalzlösung wurde für die dem Experiment vorangehenden $2\frac{1}{4}$ Std und während der Dauer des Versuches mit 10 ml min infundiert Diese massive Hydrierung ist für die hohe Natrium und Chlorid Ausscheidungsrate in den beiden Kontrollperioden und für die Tatsache verantwortlich daß nur 95% des filtrierten Natriums und 94% des filtrierten Chlorids rückresorbiert werden Hydrochlorothiazid wurde dann in steigenden Einzeldosen von 0 05 0 25 1 25 und 6 25 mg/kg verabreicht Dieselben Mengen per kg/Std wurden der Dauerinfusion zugesetzt Die kleinste Dosis von 0 05 mg kg zeigte keine signifikante Carboanhydrasehemmwirkung Harn p_H Kalium und Bicarbonat Exkretion waren gleich wie in den Kontrollperioden Die Rückresorption von Natrium und Chlorid hingegen war deutlich erniedrigt Mit steigender Dosis wurde ein Anstieg des Harn p_H und der Bicarbonat und Kaliumausscheidung beobachtet Die Ausscheidung von Natrium und Chlorid stieg ebenfalls an Im allgemeinen wurden maximale Effekte mit einer Initialdosis von 1 25 mg kg gefolgt von einer Infusion von 1 25 mg/kg/Std erzielt

Tabelle 1. *Diuretische Wirkung der schrittweisen Steigerung der intravenösen Infusionsrate von Hydrochlorothiazid am normalen Hund* (Von R. F. PITTS. Unveröffentlichte Ergebnisse)

Glomerulumfiltrat	Plasma Konzentration				Urin	Ausscheidung				Reabsorption in Prozent der filtrierten Menge			
	Na^+	K^+	HCO_3^-	Cl^-	pH	Na^+	K^+	HCO_3^-	Cl^-	Na^+	K^+	HCO_3^-	Cl^-
ml/min	mäq/Liter					mäq/min							
Kontrolle													
122	152	3,14	19,3	121	6,42	0,78	0,096	0,021	0,86	93,5	73,6	99,1	94,5
118	152	3,14	19,6	121	6,41	0,76	0,102	0,022	0,83	93,6	71,0	99,1	94,5
Hydrochlorothiazid 0,05 mg/kg zu Beginn, 0,05 mg/kg/Std als Infusion													
116	152	3,14	19,6	123	6,34	1,06	0,103	0,023	1,13	93,7	70,2	98,9	92,5
118	152	3,16	20,0	125	6,35	1,04	0,101	0,027	1,14	93,8	71,5	98,9	92,5
Hydrochlorothiazid 0,25 mg/kg zu Beginn, 0,25 mg/kg/Std als Infusion													
114	153	3,14	19,8	126	6,80	1,37	0,108	0,066	1,37	91,7	68,3	97,2	91,0
116	154	3,14	20,1	125	6,82	1,44	0,112	0,074	1,43	91,5	67,6	97,0	90,5
Hydrochlorothiazid 1,25 mg/kg zu Beginn, 1,25 mg/kg/Std als Infusion													
120	155	3,14	19,6	125	7,05	1,71	0,122	0,085	1,58	90,3	65,9	96,6	89,9
115	155	3,14	20,1	124	7,04	1,58	0,117	0,080	1,52	90,7	65,9	96,7	89,9
Hydrochlorothiazid 6,25 mg/kg zu Beginn, 6,25 mg/kg/Std als Infusion													
110	150	3,14	19,9	122	7,34	1,63	0,118	0,159	1,34	89,6	64,0	93,1	90,4
107	150	3,14	19,4	123	7,30	1,51	0,110	0,135	1,28	90,0	65,5	93,8	90,6

In Abb. 5 sind die Ergebnisse von vier ähnlichen Versuchen zusammengefaßt. Zwei Experimente wurden an je zwei Hunden durchgeführt. Jeder der Hunde erhielt in einem Versuch Hydrochlorothiazid, im zweiten Versuch Chlorothiazid. Jeder Punkt auf dem Diagramm stellt das Mittel aus vier Clearanceperioden dar, zwei von je zwei Hunden.

Der Prozentsatz der vom gefilterten Bicarbonat, Chlorid, Natrium und Kalium rückresorbierten Menge wird mit dem Logarithmus der verabreichten Dosis verglichen. Oral verabreichtes Hydrochlorothiazid wurde von verschiedenen Autoren als 5—10mal wirksamer als Chlorothiazid in niedriger Dosierung gefunden (*39, 40*). Im allgemeinen wird jedoch zugegeben, daß Maximaldosen gleichstarke Effekte erzielen. In den vorliegenden Hundeexperimenten, in welchen die Drogen intravenös verabreicht worden waren, schien die Hemmwirkung auf die Natrium und

Chloridrückresorption gleichstark ausgeprägt zu sein. Die Erniedrigung der Bicarbonat- und Kaliumrückresorption durch Chlorothiazid war jedoch stärker ausgeprägt als nach Hydrochlorothiazid, besonders in den beiden höchsten Dosierungen.

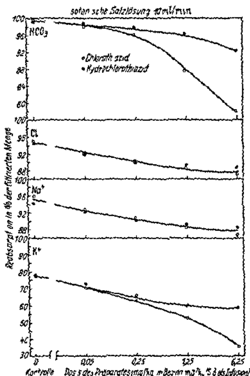


Abb. 5. Vergleich der Wirkungen von Chlorothiazid und von Hydrochlorothiazid auf die tubuläre Rückresorption von Bicarbonat-, Chlorid-, Natrium- und Kalium-Ionen. (Nach R. F. Pitts, unveröffentlichte Ergebnisse.)

Die Tatsache, daß wir nicht in der Lage waren, eine stärkere

bedingungen. Statt massiver Hydrierung mit isotoner Kochsalzlösung infundierten wir im folgenden gerade soviel isotone Mannitlösung als nötig war, um einen genügenden Harnfluß zu erzeugen.

Die Resultate von vier derartigen Experimenten an zwei Hunden waren den hier beschriebenen jedoch ganz ähnlich

Die stärkere Hemmung der Bicarbonat- und Kaliumrückresorption durch Chlorothiazid als durch Hydrochlorothiazid steht in Einklang mit der stärkeren Hemmwirkung des Chlorothiazids auf die Carboanhydrase Die Tatsache, daß Hydrochlorothiazid eine schwächere Kaliumausscheidung bewirkt als Chlorothiazid, ist ein wesentlicher Vorteil, da Kaliumverarmung eine der Gefahren darstellt, die sich bei intensiver Chlorothiazid Therapie des Ödems und des Hochdrucks ergeben Für die Tatsache, daß Hunde nicht wie der Mensch empfindlicher für Hydrochlorothiazid als für Chlorothiazid sind können wir keine einfache Erklärung geben Diese Beobachtung mag auf renale Artverschiedenheiten hinweisen, oder, was noch wahrscheinlicher ist, auf Unterschiede in der Verabreichungsweise Wir haben beide Drogen intravenös verabreicht während beim Menschen der Vergleich nach oraler Gabe durchgeführt wurde Es ist möglich, daß in letzterem Falle die zwei Substanzen verschieden rasch vom Darm reabsorbiert oder mit verschiedener Geschwindigkeit von der Leber abgebaut werden Die Frage der Wirkungsstärke scheint mir nicht von ausschlaggebender Bedeutung zu sein Schließlich handelt es sich nur um Unterschiede in der Größe der Tablette, die eingenommen werden muß um einen gegebenen therapeutischen Effekt zu erzielen *Viel wesentlicher ist der geringere Kalium*verlust der, verglichen mit Chlorothiazid nach maximal wirksamen Dosen von Hydrochlorothiazid beobachtet wird

Zusammenfassung

wesentliche Rolle

Nichtsubstituierte Sulfonamylverbindungen hemmen Carboanhydrase in verschiedenem Ausmaß Sie steigern die Ausscheidung von Bicarbonat und Kalium und verringern die Ausscheidung von titrierbarer Säure und von Ammonium mehr oder weniger proportional ihrer Fähigkeit die Carbo

hemmen

ochlo

etwas

lamid

ticum

Summary

Tubular mechanisms which exchange hydrogen ions potassium ions

each of these mechanisms

one which all sulphonamyl compounds share in common One advantage of hydrochlorothiazide as a therapeutic agent is the fact that it causes less potassium depletion than the other sulphonamyl compounds

Résumé

mes

Les dérivés non substitués de la sulfonamyle inhibent l anhydrase carbonique a un degré variable Ils augmentent l excrétion du bicarbonate et du K et réduisent celle de l acidité titrable et du NH_4 en proportion plus ou moins directe de leur pouvoir inhibiteur de l anhydrase carbonique

Deux composés du groupe de la sulfonamyl benzothiadiazine

supplémentaire d'inhiber la résorption tubulaire des ions Na et Cl L'un des inconvénients de ces dérivés est représenté par une certaine augmentation de l excretion rénale du K, cette propriété n'est pas spécifique de la benzo thiadiazine, mais commune à tous les sulfonamylés Un avantage théra peutique de l hydrochlorothiazide est qu'il favorise moins l élimination de K que les autres dérivés de la sulfonamyle

Literatur

1 SMITH, H W The Physiology of the Kidney New York Oxford University Press 1937
2 MONTGOMERY, H, and J A PIERCE Amer J Physiol 118, 144 (1937)
3 WALKER, A M, and C L HUDSON Amer J Physiol 118, 167 (1937)
4 PITTS, R F, and R S ALEXANDER Amer J Physiol 142, 648 (1944)
5 SENDROY JR, J S SEELIG and D D VAN SLYKE J Biol Chem 106, 479 (1934)
6 PITTS, R F, W D LOTSPEICH, W A SCHIESS and J L AYER J Clin Invest 27, 48 (1948)
7 DAVENPORT H W, and A E WILHELMI Proc Soc Exper Biol Med 48, 53 (1941)
8 HOBER, R Proc Soc Exper Biol Med 49, 87 (1942)
9 PITTS, R F, and W D LOTSPEICH Amer J Physiol 147, 138 (1946)
10 DORMAN, P J, W J SULLIVAN and R F PITTS J Clin Invest 33 82 (1954)
11 FULLER, G R, M B MACLEOD and R F PITTS Amer J Physiol 182, 111 (1955)
12 SULLIVAN, W J, and P J DORMAN J Clin Invest 34, 268 (1955)
13 OCHWADT, B K, and R F PITTS Amer J Physiol 185, 426 (1956)
14 SCHWARTZ W B and A S RELMAN J Clin Invest 33, 965 (1954)
15 BERLINER R W Fed Proc 11, 695 (1952)
16 GOTTSCHALK C W, M MYLLE and W E LASSITER Fed Proc 18, 58 (1959)
17 WINDHAGER E E and G GIEBISCH Personl Mitteilung
18 GIEBISCH, G J Cellul Comp Physiol 51, 221 (1958)
19 WINDHAGER, E E, and G GIEBISCH Fed Proc 18, 171 (1959)
20 LOEB, R F, D W ATCHLEY, D W RICHARDS, E M BENEDICT and M E DRISCOLL J Clin Invest 11, 621 (1932)
21 DARROW, D C N England J Med 242 978 (1950)
22 BERLINER, R W and T J KENNEDY Amer J Physiol 162 348 (1950)
23 MUDGE, G H J FOULKS and A GILMAN Proc Soc Exper Biol Med 67, 545 (1948)
24 PITTS, R F Fed Proc 7, 418 (1948)
25 RECTOR F C, D W SELDIN A D ROBERTS and J H COPENHAVER Amer J Physiol 179 353 (1954)
26 NASH, T P, and S R BENEDICT J Biol Chem 48 463 (1921)
27 SLYKE, D D VAN, R A PHILLIPS, P B HAMILTON, R M ARCHIBALD, P H FUTCHER and A HILLER J Biol Chem 150, 481 (1943)
28 BRIGGS, A B J Biol Chem 104 231 (1934)
29 ORLOFF, J, and R W BERLINER J Clin Invest 35, 223 (1956)
30 ROBLIN R O, zit nach J M SPRAGUE Ann N Y Acad Sc 71, 321 (1958)
31 SCHWARTZ, W B, A FALBRIARD and A S RELMAN J Clin Invest 37, 744 (1958)

32 PITTS R F F KRUCK R LOZANO D W TAYLOR O P A HEIDENREICH and R H KESSLER J Pharmacol Exper Therap 123 89 (1958)
33 MALVIN P L L P SULLIVAN and W S WILDE Physiologist 1 58 (1957)
S GURD and P F PITTS Amer

Pflugers Arch Physiol 267 491

37 ULLRICH K J H H HILGER and J D KLUMPER Pflugers Arch Physiol 267 244 (1958)
38 PITTS R F Unveroffentl Ergebnisse
39 RICHTERICH R Experientia (Basel) 14 458 (1958)
40 HERMANN G R M R HEJTMANCIK and F W KROETZ Texas J Med 54 854 (1958)

Diskussion

RELBI How do you visualize the effect of chlorothiazide on the proximal reabsorption of sodium?

another is affected by neither mercury nor chlorothiazide I have no know

RELBI Have you any figures showing to what extent the tubular reabsorption can be blocked by chlorothiazide in comparison to the extent to which it may be blocked by a mercurial diuretic?

PITTS Under the conditions of our experiments which include saline loading in order that massive diuresis does not reduce circulating blood volume and glomerular filtration rate one can block 10% of sodium reabsorption with chlorothiazide and hydrochlorothiazide The two are equally active Mercury can block somewhat more perhaps as much as 20% of sodium reabsorption Chlorothiazide and mercury together will block as much as 30 to 35% of sodium reabsorption under our experimental conditions

excretion?

GROSS: Dr PITTS, have you obtained any information with the stop flow technique about the site of action of the aldosterone antagonists of the spirolactone type?

HEINTZ: Dr PITTS, have you any explanation for the clinical experience that, if you give a normal man mercurials, you get a diuresis and if you give a patient with diabetes insipidus mercury, you get an antidiuresis?

PITTS. No, I am afraid I cannot elucidate that one.

BUCHBORN: Beim Diabetes insipidus wird ja zur Ausscheidung einer normalen Menge Harnfixa ein außergewöhnlich großes Lösungsmittelvolumen benötigt Durch Quecksilber erzeugt man eine osmotische Diurese im Einzelnephron und schwemmt damit vermehrt isotonische Flüssigkeit in das distale Nephron ein, wahrend gleichzeitig die Natriumrückresorption dort selbst durch Hg mehr oder weniger gehemmt wird *Infolgedessen* kann im distalen Nephron nicht mehr so viel osmotisch freies Wasser gebildet werden Die Clearance des freien Wassers wird also geringer, und die Harnfixa können in einem relativ geringeren Lösungsmittelvolumen ausgeschieden werden, so daß die Diurese zumindest innerhalb 24 Std zurückgeht und die Harnkonzentration etwas weniger hypotonisch wird

PITTS: You were speaking now of urine flow and not of free water clearance flow, were you not?

BUCHBORN: The urine flow is reduced, and the free water clearance compared with the urine flow, too It is not a complete antidiuresis, but only a moderate diuresis inhibition with increasing urine concentration.

HEINTZ: I was speaking of urine flow For example, a patient with diabetes insipidus has perhaps a daily urine flow of 8 litres When you give him mercurial medicaments, you can reduce the 24 hour urine flow to 4 litres

...filtration rate, which ...zide also occur after *peculiar to chloro*... thiazide? Do you have any ... filtration rate falls?

chlorothiazide

HOLLANDER: Do mercurials also reduce the glomerular filtration rate?

rate at least of moderate proportions We then double the dose and give it again, and we get no further drop Why, I do not know

HOLLANDER It is conceivable that the reduced diuretic response in diabetes insipidus might be due to an unusually marked depression of the glomerular filtration rate caused by the diuretic I know of some experiments which show that the diuretic response to hydrochlorothiazide progressively falls as the dosage of the drug is increased above 150 mg/day The depression of urine flow at these high dose levels appears to be significantly correlated with the depression of the glomerular filtration rate

REUBI I have some data on this point We have been determining the glomerular filtration rate in patients with various renal diseases before and after 500 mg of chlorothiazide We found only a very slight reduction in the filtration rate and this was not a constant feature On the whole there was a slight effect on the filtration rate and no effect on the blood pressure

PITTS Would it be given orally or intravenously?

REUBI It was given intravenously in a dose of 500 mg of chlorothiazide On the other hand if you give chlorothiazide or hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension and you bring the blood pressure down the glomerular filtration rate may drop markedly

ULLRICH Mercury compounds increase the excretion of potassium and the excretion of ammonia and hydrogen ions is unchanged Is that so?

PITTS This question will have to be answered in two parts whether you mean experimentally or clinically Experimentally, if a dog is on a low potassium intake and is excreting very little potassium a mercurial diuretic will increase the excretion of potassium for mercury blocks a fraction of the reabsorption of this ion If the dog is loaded with potassium and is secreting this ion then a mercurial diuretic will reduce the excretion of potassium Clinically of course mercurial diuretics increase the excretion of chloride to a greater extent than sodium The excretion of potassium ammonia and hydrogen ions is increased to balance the deficit of sodium excretion

ULLRICH And in the dog is the ammonia excretion changed by mercurial compounds?

PITTS Not appreciably under our experimental conditions

ULLRICH Are these findings consistent with our view of the localisation of exchange of potassium against sodium? I mean that the exchange of potassium against sodium is located in the distal parts of the convolutes or at the beginning of the collecting ducts and that ammonia secretion is located in the collecting duct near the papilla

PITTS I really cannot answer you Dr ULLRICH in any exact fashion However we feel that mercury exerts its effect largely by blocking the reabsorption of sodium in the proximal tubule If you block active sodium transport in the proximal tubule more sodium and chloride will be delivered to more distal parts of the nephron By this I mean not only the distal convoluted tubule but the collecting duct as well If mercury has relatively little effect on the exchange of hydrogen or ammonia for sodium then more chloride will be excreted than sodium Hydrogen and ammonia will be excreted along with chloride and relatively less sodium will be excreted

CROSS If I understood you correctly you found for hydrochlorothiazide the same sodium excreting capacity as for chlorothiazide

PITTS This does not agree with the usual clinical observations

GROSS No, nor with other animal experiments

PITTS: We are working with dogs, with intravenous rather than oral

thiazide has a greater effect on both bicarbonate and potassium excretion than has hydrochlorothiazide whereas we see little difference between these two drugs as to their effects on sodium and chloride reabsorption This is not what has been described clinically

GROSS: And in the rat However, as far as I remember, in Dr GAUNT s experiments with dogs, the difference between chlorothiazide and hydro chlorothiazide was definitely less pronounced than in the rat

GAUNT. Yes, the difference in the dog was less than in the rat

KRÜCK: You mentioned that paper concerning aldosterone and the stop flow method Do you have any information about the change in the potassium concentration between the proximal and the distal tubule? I was impressed with your demonstration showing that the proximal potassium concentration was high, indicating a proximal potassium secretion, but you already stated that this could be a methodical error

PITTS That is right

KRÜCK: Do you have any idea whether there could be any excretion or less reabsorption of potassium in the proximal or distal tubule when the aldosterone output is increased?

PITTS: I do not know, but I perhaps should explain at least one of the difficulties that we have had with potassium You no doubt know that other people who work with stop flow methods do not describe the same [illegible] stop flow technique gives us a

SCHWIEGK: Ändert sich eigentlich der Sauerstoffverbrauch in der Niere während der Anwendung der Diuretica?

PITTS: I know nothing about it.

RICHTERICH: Eine der erstaunlichsten Tatsachen in bezug auf den

Comparative studies on the pharmacological effects of new diuretics

By

ROBERT GAUNT

One of the consequences of the world wide research in all fields of experimental medicine is that numerous drugs are found which in different ways achieve the same therapeutic end This is desirable because it permits choice and individualization of therapy in appropriate cases it permits combination therapies when so indicated and the knowledge that there are a variety of pharmacological approaches to a given problem stimulates the search for and probable discovery of new and better drugs

Diuretics which act by one or another means are numerous and of many types The simplest of all is water itself, which when excreted takes some sodium with it and hence causes a net loss of both sodium and water from the body Our most popular beverages contain diuretics either caffeine or ethanol, the latter acting by inhibiting the secretion of antidiuretic hormone, no pharmaceutical house has yet matched the magnificence of the wine maker s and brewer s art in dispensing this type of drug in palatable form There is however reason to believe that the P [illegible] therapeutic diuresis by causing a chemical c [illegible] importance [illegible] rent

[illegible] well known and [illegible] point the most [illegible] [illegible] ned later

[illegible] therapy started with the discovery that [illegible] induced a rise of p_H and bicarbonate in the urine with an associated metabolic acidosis (36) and that it was an inhibitor of carbonic anhydrase (25) The use of sulfanilamide as a tool helped PITTS and ALEXANDER elucidate the renal mechanisms involved in acid excretion and the role of carbonic anhydrase in that process (29)

Further chemical work by ROBLIN (34) and pharmacological work by MAREN et al (26) led to the introduction of the sulfonamide acetazolamide (Diamox™) a highly active carbonic anhydrase inhibitor (Fig 1) This compound has been followed by others with similar spectra of activity and was of great use in basic physiological studies as a practical diuretic and for other purposes

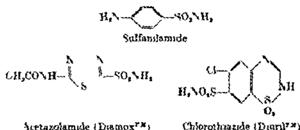


Fig 1 Sulfonamides with diuretic activity

The next stage in this unfolding story was opened by the chemical work of SPRAGUE and NOVELLO and the pharmacological work of BEYER and colleagues who synthesized and characterized the benzenedisulfonamide derivative chlorothiazide — Diuril™ (37) (Fig 1) This was a very useful diuretic with oral activity low toxicity and a combination of actions which included carbonic anhydrase inhibition and some action which resembled that of mercury In addition because it could be used chronically without great danger it was found useful as a supplemental agent in the treatment of hypertension — the effect being at least in part equivalent to that of a low salt diet — and thus it expanded vastly the therapeutic potential of diuretics generally

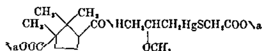
While this was going on work was proceeding in our laboratories in Summit along three separate but related lines The story of this work will constitute the remainder of this report

The three approaches were first an attempt was made to prepare improved organomercurials second a still continuing program is underway attempting to develop pharmacological inhibitors of aldosterone secretion third along with many others we sought for sulfonamides with improved biological properties From these projects there emerged some disappointments some unexpected scientific results and some new products of considerable practical importance

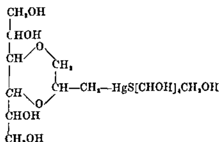
I Organic mercurials In this field the goal of our work like that of others was to prepare pharmacologically active and

potent compounds with the least possible toxicity particularly cardiac and renal toxicity Advantage was taken of the demonstration by LONG and FARAH (*24*) and by LEHMAN (*20*) that combinations of mercury with certain thiols produced compounds with desirable therapeutic ratios

Working on this premise Dr L H WERNER (*40*) prepared and our biological laboratories tested approximately 100 compounds A mercurated polyhydroxy ether combined with thiosorbitol was synthesized which is probably the most active and one of the safest mercurials known (*28*) This was called diglucomethoxane (Mersoben^TM) (Fig 2) Others of course worked along similar lines generally however using mercurated allylamides of carboxylic acids and some very useful products resulted e g mercaptomerin (Thiomerin^TM)



Mercaptomerin (Thiomerin^TM)



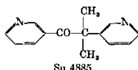
D glucomethoxane (Mersoben^TM)

Fig 2 Two types of potent mercurial diuretics

A large amount of work went into Mersoben but it was never introduced for medical use except for research purposes because (a) it was very expensive to prepare (b) we were never able to produce stable and uniform lots on a large scale and (c) before these problems were solved new types of diuretics began to eclipse the mercurials

II Inhibitors of aldosterone secretion Presumably if one had a drug which could block the secretion or counteract the action of aldosterone it would be a very useful therapeutic tool in numerous ways and act as a sodium diuretic

The original direction of our work along these lines was determined by the fact that Dr M J ALLEN, who had originally made the compound amphenone B an adrenal cortical inhibitor, is now a member of our staff Dr W BENCZE became interested in the same field and in collaboration with Dr ALLEN made a large number of compounds attempting to find *inhibitors of adrenal cortical secretion* — in contrast to steroids such as the spiro lactones (*18 21*) which antagonize the effects of adrenal hormones The complex methodology and biochemistry of testing these compounds was handled by Drs J J CHART and H SHEPPARD



Su 4885

2 methyl 1 2 bis (3 pyridyl) 1 propanone

Fig 3 Su 4885 — an inhibitor of 11 β hydroxylation of adrenal steroids

A compound was found (Su 4885 — Fig 3) which effectively reduced total 17 OH corticoid secretion in the dog (*4 7*) and man (23) under certain circumstances It was soon demonstrated however in two outside laboratories [LIDDLE et al (*8 22 23*) JENKINS et al (*15 16 17*)] and confirmed in our own (*6*) that the predominant effect of *moderate* doses of Su 4885 was to block 11 β hydroxylation in the adrenal steroidogenic process i e to block mainly the production of cortisol corticosterone and aldosterone

On this basis Su 4885 might have been of great interest as a diuretic if its action had simply stopped at that point Unfortunately the suppression of cortisol secretion resulted in greatly increased secretion of ACTH When this ACTH acted upon adrenals in which the biosynthesis of the 11 OH steroids was blocked it caused a great compensatory outpouring of Reichstein s Compound S (11 desoxycortisol)

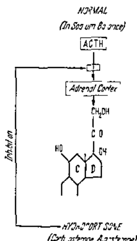


Fig 4 Showing the normal balance between the secretion of ACTH and hydrocortisone (cortisol) in which the stimulating effect of the former is partially counterbalanced by the inhibitory effect of the

and cortexone (DOC) By this maneuver, nature completely frustrated our experimental plans in fact, the amounts of these mineralocorticoids produced were such that sodium retention oftentimes resulted despite the lack of aldosterone (Fig 4 5)

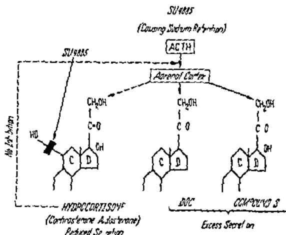


Fig 5 Showing the effects of Su 4885 which by blocking 11β hydroxylation either partially ... 11 OH corticoids These include the main corti ...

... the original

Despite the failure to achieve our major goal an interesting unexpected use of Su 4885 appeared This drug can be used as a tool in the differential diagnosis of various endocrine diseases and for evaluation of endocrine therapies for this and related purposes it is now being widely studied

III Sulfonamides. The third line of work undertaken was a chemical biological study of various types of benzene disulfon amides

The chemists were Drs GEORGE DE STEVENS and L. H. WERNER. The

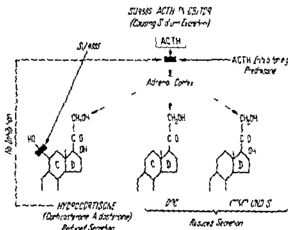


Fig 6 Like Fig 5 except that an ACTH inhibiting steroid which is not salt-retaining such as prednisone is given with Su 4885 This prevents the compensatory hypersecretion of DOC and Compound S thus resulting in sodium diuresis (Based on the work of LIDDLE et al)

Early in the study Dr DE STEVENS brought to Dr CHART for general biological testing a test tube which he had expected and intended to contain a 7 membered heterocyclic disulfonamide with the formula shown in Fig 7

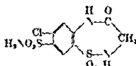
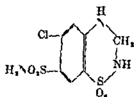


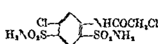
Fig 7 Su 6"84 (7-chloro 2 3 4 5-tetrahydro-8-sulfamyl 4 (1,2,5) benzothiadiazepinone 1 1 dioxide) Work on the chemistry of this compound led to the synthesis of hydrochlorothiazide

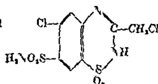
with sound experimental observation can lead to notable progress The

crepancies



Hydrochlorothiazide
10—20 × Chlorothiazide





Inactive Activity ≈ Chlorothiazide

Fig 8 Hydrochlorothiazide and related compounds

While this work was going on other laboratories were working along similar lines Hydrochlorothiazide was also studied by BAER et al (1) and GOLDBERG and HWANG (13) The different laboratories concerned are in good agreement concerning the

---

S 41 > 14

I

potency and biological properties of hydrochlorothiazide In addition other related compounds with qualitatively similar actions have been described by us and others (*13 31 38*)

Biological properties of hydrochlorothiazide Laboratory studies

The original reports of BEYER and others (37) on the pharmacology of chlorothiazide serve as a basis for comparison with related compounds The major differences between hydrochlorothiazide and chlorothiazide as far as they are now known consist of a greater potency and duration of action of hydrochlorothiazide and of different effects on the excretion of potassium chloride and bicarbonate The latter is presumably due to a lesser ability of hydrochlorothiazide than chlorothiazide to cause carbonic anhydrase inhibition Qualitative differences between the two compounds in their effects on potassium excretion were not apparent in our short term animal experiments but others have found in different circumstances both in dogs and man that hydrochlorothiazide causes relatively less potassium excretion than chlorothiazide [(*33 11*) PITTS this Symposium] In our hands hydrochlorothiazide did *not* cause any definite reduction in blood potassium or gross symptoms of hypokalemia in animals even when huge doses were given for several months in chronic toxicity studies (EARL and DIBBLE unpublished)

The apparent differences between chlorothiazide and hydrochlorothiazide however will vary depending upon not only the species used but as implied above on the circumstances under which the experiments were done Examples are given subsequently It might be expected therefore that the response of the human patient to the drug could vary considerably depending on his physiological status

Potency The potency of hydrochlorothiazide relative to chlorothiazide was first systematically determined by RENZI and CHART in rats loaded with a priming dose of 0 2% NaCl (*5 31*) This particular procedure was used because we had much previous experience with it in experiments primarily concerned with water diuresis Relative to chlorothiazide hydrochlorothiazide was 19 to 21 times more potent as regards sodium potassium and water excretion Under these conditions the greater excretion of chloride than sodium distinctly seen in the dog (2) was not observed at all If rats were primed with 0 9% NaCl the potency of hydrochlorothiazide relative to chlorothiazide was somewhat less than when more dilute fluid was given and was twice as great for sodium (15 times) as for water (7 times) Others have reported that

using somewhat different techniques in rats hydrochlorothiazide is 10 times as potent as chlorothiazide *(13)*

In work with dogs in our laboratory the dogs being primed with 0 9% NaCl BARRETT RUTLEDGE SHEPPARD and PLUMMER *(2 3)* found that relative to chlorothiazide hydrochlorothiazide potencies were as follows sodium excretion 5× chloride excretion 9× potassium excretion 4× and water excretion 6× In contrast BAER et al *(1)* in work on dogs apparently not primarily concerned with establishing potency estimated hydrochlorothiazide to be 10 times as active as chlorothiazide

It is of interest that in human subjects estimates of potency *differences between hydrochlorothiazide and chlorothiazide* differ widely from 4 to 20 with the usual estimate being about 10 The variation of results in animal work suggests clearly that the response of a human subject would be expected to vary in different circumstances and this no doubt accounts for variations actually observed

SHEPPARD *(2)* working in our laboratory using the method of ROUGHTON and BOOTH *(35)* found that as a carbonic anhydrase inhibitor hydrochlorothiazide had only one ninth the activity of chlorothiazide despite its greater potency as a natriuretic *This presumably accounts for* BARRETT'S *finding (2) that chloride* (rather than bicarbonate?) was excreted in excess under the influence of hydrochlorothiazide and that the urine of dogs treated with hydrochlorothiazide was acid (ca p_H 6 5) in contrast to the alkaline urine (ca p_H 8 7) excreted by animals given an otherwise equi effective dose of chlorothiazide

Time course and duration of action After oral administration in rats the maximal effects of hydrochlorothiazide on sodium excretion are reached between 60—90 minutes while those on water excretion occur at approximately 150 minutes (RENZI *unpublished) This suggests that the water excretion is a secondary* adjustment to electrolyte loss In dogs the effects of a single dose of hydrochlorothiazide continue for longer than 6 hrs while those of chlorothiazide are largely spent within 4 hrs (2)

Interaction of hydrochlorothiazide with other drugs and steroids in rats Hydrochlorothiazide will counteract the sodium and water retaining effects of aldosterone and cortexone (desoxycorticosterone) [RENZI et al *(31)*] The effect of prednisolone a strong natriuretic and diuretic agent in rats was enhanced by hydrochlorothiazide — a fact suggesting that this combination might *be worthy of trial in cases of* edema refractory to simpler therapies

If adrenalectomized animals are loaded with fluid and electrolytes in acute tests the excretion of these substances is greatly delayed as a result of adrenalectomy Under these circumstances curiously hydrochlorothiazide increases the rate of sodium and potassium excretion but not that of water (*31*) The reason for this phenomenon is not known but it may be that the low glomerular filtration rate of adrenalectomized rats presumably not elevated by hydrochlorothiazide limits the rate of water excretion

Vasopressin in the rat causes an initial antidiuresis followed by a rebound water and electrolyte loss When vasopressin was given simultaneously with hydrochlorothiazide the vasopressin caused an initial quick antidiuretic effect followed by the effects of the more slowly acting hydrochlorothiazide This resulted at 3 hrs in net water sodium and potassium loss (*31*)

In view of reports that chlorothiazide and hydrochlorothiazide reduced urine volume in diabetes insipidus {Crawford and [illegible]

dose which enhanced water (but not sodium) diuresis but did not produce narcosis (Since a complete suppression of the neurohypophysis was probably not induced this experiment serves as no check on the Crawford Kennedy work) In the presence of ethanol hydrochlorothiazide exerted its typical natriuretic and water excreting effect The additive water diuretic action of the two drugs combined resulted at 3 hrs in the excretion of 114% of the water administered i e in dehydration Again it will be of interest to determine if similar demonstrations of the combined effects of ethanol and hydrochlorothiazide can be made in man

Reserpine and syrosingopine cause a retention of sodium potassium and water in acute experiments in rats These effects are counteracted by hydrochlorothiazide (*31*)

In general the results with combinations of hydrochlorothiazide and these other drugs are predictable on the assumption that one obtains an algebraic summation of their separate effects without specific drug antagonisms (of the type seen with spirolactones) being involved

Effects in experimental pathological conditions Hydrochlorothiazide provides some protection against the experimental nephrosis induced in rats by the aminonucleoside derivative 6 dimethylaminopurine 3 amino-d ribose (Gross et al (*14*)) and in the congestive failure like syndrome of dogs caused by post

caval restriction (5) Both of these are conditions in which a renal retention of sodium is involved On the other hand GROSS found (14) that hydrochlorothiazide is not protective in the inflammatory condition caused by dextran or in the eclampsia like syndrome caused by renin and cortexone in rats The latter two states are primarily associated with changes in capillary permeability Furthermore hydrochlorothiazide despite its ability to facilitate water excretion did not protect rats against water intoxication (CHART unpublished) This may have been due to the fact that the observed augmented sodium excretion in animals showing maximal water diuresis and needing to excrete only water permitted excess water to be transferred into cells intracellular hydration is the presumed basis of the water intoxication syndrome

Effects on circulation Pharmacological interactions Hydrochlorothiazide does not affect blood pressure in anesthetized normal dogs (2) in trained unanesthetized dogs [MAXWELL unpublished (14)] or in dogs (MAXWELL unpublished) or rats (BEIN unpublished) with renal hypertension It may decrease slightly the pressor response to norepinephrine in anesthetized dogs (2) and will also do so in unanesthetized normal dogs after several days treatment (14) Contrariwise the response to a ganglionic blocker (Ecolid^{TM}) is enhanced after one week s treatment (14) The drug will potentiate the action of hydralazine (Apresoline^{TM}) in that when given with hydrochlorothiazide an otherwise non effective dose of hydralazine may cause hypotension [BARRETT (2)]

The relation if any of these cardiovascular responses to the effects of hydrochlorothiazide on electrolyte metabolism is not known but it should be recalled that hydrochlorothiazide does not cause changes of blood concentration of electrolytes in normal animals Subtle changes in blood volume however could be involved in the effects on blood pressure In 6 of 12 dogs hydrochlorothiazide enhanced the depressor effects of histamine but inhibited the gastrointestinal effects of histamine (2) This possible relation of hydrochlorothiazide to the action or metabolism of histamine could likewise e role in the c tory actions of hydrochlorothiazide as an anti ve drug

Hydrochlorothiazide ctive act in the experimental hypertens an exce ne (14) or adrenal on (e synd ndent upon a h t r han ul in renal hy or sion caused of nt

on excess salt Although it is neither excluded nor proved that the actions of hydrochlorothiazide in experimental hypertension are secondary to its effects on sodium metabolism to some degree at least that is probably the case

Distribution and excretion of hydrochlorothiazide SHEPPARD and associates (unpublished) have studied in our laboratory the distribution in the body and rate of excretion of hydrochlorothiazide H^3 labelled at position number 3 of the heterocyclic ring (Fig 9)

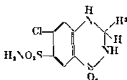


Fig 9 Hydrochlorothiazide H^3

Some of the data are summarized in Table 1 It is seen from urinary values that excretion of the drug begins within one hour (the time that the natriuretic action begins) and continues at a steady rate for 3 hrs at 5 hrs 40% of the administered material has been excreted Excretion continues for several days at a low but steady rate and the percentage excreted increases at the lower doses This probably accounts for the observation that large doses of hydrochlorothiazide exert effects of greater duration as well as intensity than small ones

Table 1 *Distribution and excretion of hydrochlorothiazide H^3 after oral administration to rats — 5 mg/kg* (from data of SHEPPARD and associates)

Hours after administration	Micrograms hydrochlorothiazide per g tissue or per ml fluid: Kidney	Liver	G I Tract	Plasma	Urine (% total)
1	6 68	27 8	36 0	1 53	38 (11 5)
2	5 38	18 3	28 8	0 72	33 (10 8)
3	2 24	14 6	25 2	0 33	36 (12 6)
4	1 40	[illegible]	26 9	0 16	37 (5 4)
5	1 19	3 1	22 0	0 16	34 (0 8)
					(41 1)

A large fraction of the compound remains in the gastro-intestinal tract. Between 2—5 hrs most of this is in the caecum and large intestine. Relatively large amounts are also found in kidney tissue. Less amounts were found at all stages in muscle, heart, brain and fat.

Hydrochlorothiazide and the kidney. BAER et al. (1) have shown that hydrochlorothiazide, like chlorothiazide, can be excreted by tubular secretion and that the secretory mechanisms involved are similar to those utilized by penicillin, p-amino-hippurate and other organic acids — a mechanism inhibited by probenecid. The actions of hydrochlorothiazide, again like chlorothiazide, were not associated with any effects on the glomerular filtration rate.

PITTS and associates (30) in studying the mechanism of action of chlorothiazide thought that its effects on carbonic anhydrase inhibition were probably exerted through the same pathways as those influenced by acetazolamide. Chlorothiazide, however, was distinctly weaker than acetazolamide in this respect. The additional mercury-like effects of chlorothiazide were, on the other hand, additive to those of mercury itself when the two were given together in maximally effective doses. From this it was inferred that mercury and chlorothiazide "probably interfere with different enzymatic reactions supplying energy to a single reabsorptive mechanism." Some difference in the mechanism of action of hydrochlorothiazide and mercury is also implied by the fact that the rat is highly responsive to the former but not to the latter, unlike the dog and man which respond to both (cf. p. 176).

On the basis of stop flow analyses VANDER et al. (39) concluded that chlorothiazide reduced reabsorption of sodium, potassium and water in the proximal tubules. In the distal tubules it did not affect sodium concentration but did inhibit potassium reabsorption and enhance potassium secretion. The data involved are consistent with those presented by PITTS in this Symposium.

Whether or not hydrochlorothiazide acts like chlorothiazide in these respects remains to be determined, but be that as it may, hydrochlorothiazide accumulates selectively in the central portion of the proximal convoluted and the whole of the distal convoluted tubules. This has been shown by Drs. DARMADY[1], RENZI, MOWLES, SHEPPARD and STRANACK (unpublished) in autoradiographic

[1] The author is greatly indebted to Dr. M. DARMADY, Portsmouth Area Pathological Service, England, for permission to quote this unpublished work, done while he was a guest investigator in the Renal Research Unit of our laboratory.

studies of individual nephrons. These nephrons were dissected from rat kidneys at 2.5 and 24 hrs after the oral administration of hydrochlorothiazide H^3 (5 mg/kg) having a specific activity of approximately 260 μc/mg. Autoradiograms were obtained from 60—100 days after administration of hydrochlorothiazide. Since the β particles from the tritium have a range of only 1—2 microns the recorded radioactivity must have arisen from the cells of the localized regions of the tubules and not from their lumina. Such localization may indicate the sites of pharmacological action of the drug. This interpretation would be consistent with the evidence of VANDER et al. (39) based on stop flow studies.

Conclusions. The exploration of sulfonamide chemistry has yielded a rich return in drugs of therapeutic value. This group of compounds provided the first of the widely applicable agents for the treatment of bacterial infections. More recently they have provided the only practicable adjunctive drug therapy for the treatment of diabetes mellitus. In the historic series from sulfanilamide to acetazolamide to chlorothiazide to hydrochlorothiazide they have provided important tools for physiological study and widely useful therapeutic agents for treatment of diseases characterized by edema and hypertension. The versatility of the series is illustrated by the fact that even within the growing group of known sulfonamides which act as diuretics, at least two different modes of action are involved. Acetazolamide, for instance, acts primarily by inhibiting carbonic anhydrase, whereas hydrochlorothiazide acts mainly by some other means resembling but not identical to that of mercury. Chlorothiazide is intermediate between the two, exerting a stronger carbonic anhydrase inhibition and a weaker mercury-like action than hydrochlorothiazide. All known compounds in the diuretic series are remarkably non-toxic.

There are numerous pharmacological routes to the development of diuretic drugs. This paper has attempted to outline those which have been followed in our laboratory, with particular attention given to the experimental work which led to the introduction of hydrochlorothiazide. The related clinical studies which established the practical significance of this program are covered by other papers in this Symposium.

Schlußfolgerungen

Die Forschung auf dem Gebiet der Chemie der Sulfonamide hat zur Auffindung einer großen Zahl therapeutisch wertvoller Verbindungen geführt. Zu dieser Substanzgruppe gehören nicht nur Präparate, die in der Behandlung bakterieller Infektionen eine breite Anwendung gefunden

haben, sondern auch Verbindungen …

… stark diuretisch wirkenden Sulfonamide besitzen eine bemerkenswert geringe Toxicitat

Es gibt zahlreiche pharmakologische Moglichkeiten zur Auffindung …

Résumé

Les recherches entreprises dans le domaine de la chimie des sulfamides ont fourni de nombreux médicaments d'une grande valeur thérapeutique …

peu toxiques

De nombreuses méthodes pharmacodynamiques ont servi au développement des diurétiques. Ce travail présente celles que l'on emploie dans nos laboratoires, en particulier les travaux expérimentaux qui ont conduit à l'introduction de l'hydrochlorothiazide

References

1 BAER, J. F., H. F. RUSSO and K. H. BEYER: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 100, 442 (1959). — 2 BARRETT, W. E., R. A. RUTLEDGE, H. SHEPPARD and A. J. PLUMMER: Toxicol. and Appl. Pharmacol. 1, 333 (1959). — 3 BARRETT,

W F, R A RUTLEDGE H SHEPPARD and A J PLUMMER Fed Proc 18 366 (1959) — 4 BENCZE W L and M J ALLEN J Med Pharmaceut Chem (in press)

5 CHART J J A
med Wschr 89 325 (19
Pharmaceut Chem (in pre
W L BENCZE and L G
COPPAGE W S D ISLA
(in press) — 9 CRAWF RD
183 891 (1959)

10 DE STEVENS G L H WERNER A HALAMANDARIS and S RICCA JR Experientia (Basle) 14 463 (1958)

11 FORD R V South Med J 52 40 (1959)

12 GAUNT R F CROSS A A RENZI and J J CHART The adrenal

Schweiz Akad med Wiss 15 346 (1959)

15 JENKINS J S J W MEAKIN and D H NELSON Endocrinology 64 572 (1959) 16 JENKINS J S J W MEAKIN D H NELSON and G W THORN Science 128 478 (1958) 17 JENKINS J S L POTHIER, W J REDDY D H NELSON and G W THORN Brit Med J 1959 I 398

18 KAGAWA C M F A CELLA and C G VAN ARMAN Science 126 1015 (1957) 19 KENNEDY G C and J D CRAWFORD Lancet 1959 I 868

20 LEHMAN R H Proc Soc Exper Biol Med 64 428 (1947) — 21 LIDDLE G W Science 126 1016 (1957) 22 LIDDLE G W D ISLAND H ESTEP and G M TOMKINS J Clin Invest 37 912 (1958) — 23 LIDDLE G W D ISLAND E M LANCE and A P HARRIS J Clin Endocr 18 906 (1958) 24 LONG W K and A FARAH J Pharmacol Exper Therap 88 388 (1946)

25 MANN T and D KEILIN Nature (Lond) 146 164 (1940) —
26 MAREN T H
Hosp 95 199 (1954)
28 MOYER J H
W HUGHES J Chron

29 PITTS R F and R S ALEXANDER Amer J Physiol 144 239 (1945) — 30 PITTS R F F KRUCK R LOZANO D W TAYLOR, O P A HEIDENREICH and R H KESSLER J Pharmacol Exper Therap 123 8 (1958)

31 RENZI A A J J CHART and R GAUNT Toxicol and Appl Pharmacol 1 406 (1959) 32 RENZI A A M CHART and R GAUNT Amer J Physiol 184 179 (1956) 33 RICHTERICH R Klin Wschr 37 366 (1959) 34 ROBLIN R O JR and J W CLAPP J Amer Chem Soc 72 4890 (1950) 35 ROUGHTON F J W and V H BOOTH Biochem J 40 319 (1946)

36 STRAUSS M B and H SOUTHWORTH Bull Johns Hopkins Hosp 63 41 (1938)

37 TAGGART J V (Editor) Ann N Y Acad S 71 321—478 (1958)

38 TISCH D F J B HOEKSTRA and M H PINDELL Fed Proc 18 451 (1959)

39 VANDER A J R L MALVIN W S WILDE and L P SULLIVAN J Pharmacol Exper Therap 125 19 (1959)
40 WERNER L H and C R SCHOLZ J Amer Chem Soc 76 2453 (1954)

Diskussion

BICHTERICH In alkalosis mercurial fastness is frequently observed while carbonic anhydrase inhibitors lose their effectiveness in the presence of acidosis Are there any experimental or clinical studies available on the diuretic effect of hydrochlorothiazide in acidosis or alkalosis?

GAUNT We did not do such work but it was done for both chlorothiazide and hydrochlorothiazide by BEYER and co workers (1 37)

PITTS In experimental animals they found that chlorothiazide was

GAUNT No it has not Amphenone seems to be a more general inhibitor of adrenal steroid secretion The trouble with Amphenone B is that it has a huge number of other effects I do not know what to call side effects and what main effects It is easy enough to modify the molecule and eliminate most of these additional actions To get the specific desired adrenal effect is apparently not so easy

MÜLLER There is one thing I can say about Amphenone B in normal man It produces an excellent suppression of aldosterone but much less depression of the 17 hydroxycorticoids However the time of administration is very short since after 3 days the patient refuses further therapy

GAUNT I am glad you studied this problem I had not realized that Amphenone depressed aldosterone selectively

MÜLLER It acts on both but it seems that the organism can compensate better for the corticoid loss than for the aldosterone suppression

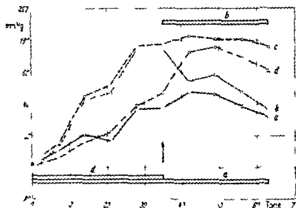
GAUNT These rats were adrenalectomised 18 hours before the test was done then given a fluid load and measurements were made over a 3 hour period With hydrochlorothiazide we got some increased sodium excretion not increased water excretion but if prednisolone was given with the

hydrochlorothiazide then a more or less normal response was obtained. That is not too surprising: we were just giving an effective substitution therapy.

WIRZ: Is the sodium output in the adrenalectomised rat after hydrochlorothiazide comparable to that in the normal rat?

bestätigen

Den Desoxycorticosteron-Hochdruck an der Ratte kann man durch Hydrochlorothiazid sowohl in seiner Entwicklung unterdrücken bzw. hemmen als auch therapeutisch beeinflussen.



(Abscisse Zeit in Tagen)

Desoxycorticosteron nachweisbare Anstieg von Natrium im Muskel und von Natrium und Kalium in der Aorta wird durch Hydrochlorothiazid nicht aufgehoben oder signifikant vermindert Die Natriumretention die wir mit den verwendeten Methoden erfassen wird somit nicht eindeutig durch Hydrochlorothiazid beeinflußt

HOLLANDER Have you found any correlation between changes in body electrolytes and fluid volume and those in the reactivity of the blood pressure to the various pressor and depressor substances that you have studied?

GROSS I can only say that with the determinations we made we did not find a correlation but we did not determine the blood volume or the plasma volume The electrolyte studies we made in various tissues did not reveal a definite decrease of sodium concentration in the aorta or in the skeletal muscle or a definite influence on the potassium concentration in these tissues compared with those from animals which had only desoxycorticosterone But I think this may rather be due to the inadequacy of our methods than to the actual conditions

HOLLANDER We have done similar reactivity studies in human subjects and in general we have confirmed the observations of Dr GROSS Chlorothiazide when given for a few days significantly reduced the blood



dd a comment regarding these

insipidus they

GAUNT: ...
When you give ... of the diuresis? Is it still a water diuresis or is there an increase of the osmolarity in the urine?

GAUNT: That is ... experiment ...

... would the free water clearance *remain more* or less the same?

GAUNT: It was not *measured* in these cases.

WIRZ: I should say that the experiments by HEINEMANN and ... indicate that hydrochlorothiazide ...

I can ...

... secreted ...

... under Salyrgan

Allgemeine Nebenwirkungen der diuretischen Th[illegible]

Von

Hans Jahrmärker

Die allgemeinen Nebenwirkungen der Diuretica [illegible] diuretischen Therapie bestehen — wenn wir einmal abs[illegible] der Thromboemboliegefährdung durch brüske Entwässerung [illegible] VEL u. Shellenberger (1951) Lyons (1952) Gormsen (19[illegible] im wesentlichen in *Störungen des Wasser- und Elektr[illegible]wechsels* und ihren Folgen. Dabei handelt es sich nicht [illegible] liche Nebenwirkungen, sondern um unerwünschte Aus[illegible] der normalen pharmakologischen Wirkung der Diuretica, [illegible] auch ihrem diuretischen Effekt zugrunde liegt. Zu Elek[illegible]störungen kann es dann kommen, wenn die Diuretica [illegible] gegeben werden, und vor allem, wenn es sich um fortgeschr[illegible] oder komplizierte Ödemerkrankungen handelt, bei de[illegible] Organismus zusätzliche Eingriffe in den Wasser- und El[illegible] haushalt nicht mehr genügend ausgleichen kann.

I. Eigenschaften verschiedener Diuretica und typische Wirk[illegible] auf den Elektrolythaushalt

Wir müssen daher zunächst ausgehen vom *Diure[illegible]* worunter hier der Netto-Effekt des betreffenden Diureti[illegible] die Elektrolytausscheidung verstanden werden soll. Der [illegible] Wirkungsmechanismus wird dabei einmal außer acht [illegible] Diureticum bedeutet Natriureticum. Die verschiedenen [illegible] unterscheiden sich darin, ob gleichzeitig als Anion vor[illegible] Chlorid oder Bicarbonat ausgeschieden wird; ersteres der [illegible] Quecksilber-Diurese, dem nach den Untersuchungen v[illegible] TERICH (1959) Richterich, Spring u. Thonen (1959) [illegible] Hydrochlorothiazid zuzurechnen ist, letzteres der Typ de[illegible] anhydrasehemmer. In diese beiden Gruppen lassen [illegible] Diuretica einordnen. Allerdings ist auch eine kombinierte [illegible] möglich, wie dies vom Chlorothiazid bekannt ist. Der Wi[illegible] wird anhand der Elektrolytausscheidung analysiert. Vergl[illegible] Untersuchungen wurden z. B. von Ford, Rochelle, F[illegible]

MOYER u SPURR (1958) bei ambulanten Herzkranken durch geführt und von FORD (1959) zusammenfassend dargestellt

Tab 1 gibt einen Überblick uber die *Eigenschaften verschiedener Diuretica* Die Diuretica vom Quecksilber Typ sind gekennzeichnet durch eine Na und Cl Diurese und bewirken beim Ödemkranken haufig eine Tendenz zur hypochloramischen Alkalose Fur die ansauernden Diuretica besonders die Carboanhydrasehemmer sind besonders große Kaliumverluste charakteristisch Dies ist bekanntlich auch der Nachteil des Chlorothiazids bei dem zw

u

u

u

Hf

(1959)] Je hoher die Dosis des Chlorothiazids und je geringer der diuretische Erfolg ist desto großer sind die Kaliumverluste Beim *Hydrochlorothiazid* [und der entsprechenden Trifluoromethylverbindung MONTERO ROCHELLE u FORD (1959)] ist die Carboanhydrasehemmung dagegen wesentlich schwacher [BEYER (1958)] so daß Kaliumverluste in der Regel gering sind [RICHTERICH

[1] Natriumretention fuhren jedoch alle starkwirkenden Diuretica zu Kaliumverlusten

Die *speziellen Nebenwirkungen* der Diuretica sind generell gering Dies gilt auch fur die Quecksilberpraparate wenn sie nicht intravenos oder trotz ausbleibender Diurese gegeben werden Auf der anderen Seite ist auch nach den Sulfonamidderivaten mit gelegentlichen allergischen Reaktionen zu rechnen Nach Chlorothiazid wurden bisher 10 Falle von Thrombopenie und meist thrombopenischer Purpura davon einer mit Agranulocytose publiziert [DIXON KIM u VEER (1958) HOLBOTH THOMSEN HAAGENSEN u PRESNIK (1958) JAFFÉ u KIERLAND (1959) ZUCKERMAN u CHAZAN (1958) NORDQVIST CRAMER u BJORNTROP (1959)] neben ... Magenbeschwerden u a [HOL- ... IN HEJTMANCIK GRAHAM ... IAM (1958)]

[1] Anmerkung bei der Korrektur Über größere Kaliumverluste auch nach Hydrochlorothiazid berichteteten inzwischen SACKNER WALLACK u BELLET (1959) und FLEMING ZILVA BAYLISS u PIRKIS (1959)

Tabelle 1. *Charakteristik von verschiedenen Diuretica und diuretischen Maßnahmen*

	Hg Diuretica	Hydro-chlorothiazid	Chlorothiazid	Carboanhydrasehemmer	Aminouracile	Triazine	Glucocorticoide	Kationenaustauscher	Ammoniumchlorid	Punktionstherapie
Parenterale Wirkung	++++									
Orale Wirkung	++	++++	++++	+(+)	+	+	(+)	+	(+)	
Toxizität bzw. spezielle Nebenwirkungen	(+)	(±)	(±)	(+)	( )	(+)*			+	
Nachlassen der Wirkung bei kontinuierlicher Anwendung	—	—	—	+++	+?				+	
Biochemische Wirkungen										
Hypochlorämie	++	++	+							
Acidose				++		(+)		+	+++	
Kaliumverlust	+	+(+)	++	+++		(+)	+	+	(+)	
Azotämie						(+)?				
Eiweißverlust										+++

Hyponatriämie nach allen starkwirkenden Diuretica möglich

Hinsichtlich der Wirkstarke durften die Chlorothiazid den Quecksilberpraparaten annahernd gleichkommen wobei die orale Anwendbarkeit beim Schwerkranken kein wesentlicher Vorteil ist beim ambulanten Patienten sogar gewisse *Gefahren einer unkontrollierten Anwendung* mit sich bringen kann Ein Nachlassen der Wirkung bei kontinuierlicher Anwendung ist besonders fur die Carboanhydrasehemmer charakteristisch

Ein wichtiger allgemeiner Grundsatz besteht darin daß *etwaige Nebenwirkungen* der diuretischen Therapie im Zweifelsfall

*Herzinsuffizienz die Herzglykoside Einen ahnlich physiologischen Effekt konnte man sonst nur noch von den kompetitiven Aldo*steronhemmern (Spirolactonen) erwarten Auch die diatetische *Natriumrestriktion* bewirkt selbst kaum Storungen ist jedoch fur das Auftreten ngen praktisch Voraussetzung ne Nebenwirkungen auftrete lelbt muß man alle Diuretica tion uberprufen Nebenwirkungen lassen an Storungen des Wasser und Elektrolythaushalts denken wahrend eine mangelhafte Wirkung vor allem auch durch den fortgeschrittenen Zustand des Ödemleidens selbst ungenugende sonstige Therapie Komplikationen und geringes Glomerulusfiltrat bedingt ist Im ubrigen ist der Wirkungsverlust der Quecksilberdiuretica bei Alkalose der Carboanhydrasehemmer bei Acidose bekannt Die Wirkung der Chloro von der Aciditatslage

RICHTERICH

ngsbeeintrach

verschiedenen

Diuretica *klinisch zu berucksichtigen* und moglichst *auszunutzen* d h bei Acidose Diuretica vom Quecksilber Typ zu geben und bei Zustanden mit *hohem Bicarbonat Carboanhydrasehemmer* anzuwenden also vor allem beim Cor pulmonale sofern die respiratorische Acidose noch nicht dekompensiert ist Eventuell kann man alternieren zwischen ansauernden und alkalisierenden Mitteln und selbstverstandlich muß man großere Chlorid und

Kaliumverluste durch Zufuhr von außen substituieren. Gerade die Kaliumzufuhr macht aber oftmals Schwierigkeiten, weil die Patienten Kaliumsalze nicht gern nehmen und weil die Beurteilung des Kaliumhaushalts schwierig und unsicher ist. Man wird daher alle Diuretica, bei denen Kaliumverluste besonders ausgesprochen sind, möglichst vermeiden. Durch ein derartiges Vorgehen lassen sich Elektrolytstörungen weitgehend *verhüten*, jedenfalls soweit sie vorwiegend iatrogen sind.

Bei der *großen Mehrzahl* der Ödempatienten braucht man *keine* Elektrolytstörungen zu befürchten, wenn die Diuretica nicht zu häufig gegeben werden. — Quecksilberpräparate nicht mehr als 2mal pro Woche, Hydrochlorothiazid in normaler Dosierung nicht länger als 3 Tage der Woche — und eine übergroße Diurese von 3 l und mehr vermieden wird. Es bleibt jedoch ein geringer Prozentsatz fortgeschrittener und komplizierter Fälle übrig, bei denen auch bei korrektem Vorgehen Elektrolytstörungen auftreten können, einfach deswegen, weil der Zellstoffwechsel, vielleicht auch die Receptoren der Reglersysteme, jedenfalls aber ihr Erfolgsorgan, die Niere, nicht mehr normal funktionieren. Die Besprechung der Diuretica-bedingten Elektrolytstörungen betrifft also eigentlich nur diese geringe Minderzahl von Patienten. Es lassen sich auch keine allgemeinverbindlichen Angaben über die *Häufigkeit* von Elektrolytstörungen bei der diuretischen Therapie machen, da sie ganz von der Schwere des Krankenguts und evtl. Komplikationen abhängt. Bei leichteren Fällen kommen sie praktisch nicht vor, bei schweren sind sie dagegen nicht so ganz selten. Es wäre jedoch falsch, wenn man bei den schweren Fällen, bei denen die diuretische Therapie gerade entscheidende Fortschritte bringen kann, auf die Anwendung der Diuretica verzichten würde, nur müssen dabei die möglichen Nebenwirkungen beachtet und möglichst verhütet werden.

II. Bedeutung des Grundleidens für das Auftreten von Elektrolytstörungen

Tab. 2 soll verdeutlichen, wie beim Auftreten von Elektrolytstörungen sowohl die diuretische Therapie als auch das Grundleiden und evtl. Komplikationen mitspielen, und zwar in unterschiedlichem Ausmaß. Die Darstellung beschränkt sich auf die Herzinsuffizienz; im Prinzip sind die Verhältnisse bei der schweren Lebercirrhose und Niereninsuffizienz aber ähnlich. Die therapeutischen Maßnahmen, also die diuretische Therapie einschließlich Natriumrestriktion, sind generell Voraussetzung dafür, daß

Tabelle 2 *Art und Bedeutung ursächlicher Faktoren von Elektro*

Art der Störung	Ursächliche Bedeutung der *Herzinsuffizienz* selbst	Ursächliche Bedeutung von *Komplikationen*
Hyponatriämie a) *Mangel-Form*	+ insofern, als strenge Na-Restriktion Voraussetzung ist und diuretische Therapie begünstigen kann und eine derartige Therapie nur bei deutlicher Herzinsuffizienz üblich ist	++ *Salz-Wasser-Verluste* durch Erbrechen, starkes Schwitzen, Exsudat- und Ascitesbildung, chirurgische Fisteln und Drainagen, Pneumonie, salzverlierende Nierenkrankheiten, Nebenniereninsuffizienz usw.
b) *Verdünnungs-Form*	+++ nur bei *schwerer* Herzinsuffizienz. Verschlechterung des *Kompensationszustands entscheidend* für das Auftreten. Störung des Zellstoffwechsels •	+ Komplikationen aller Art, insofern als sie den Kompensationszustand verschlechtern (zusätzliche Salz-Wasser-Verluste, Schweiß, Exsudatbildung können begünstigend oder auslösend mitspielen)
c) sonstige u. Mischformen	wie oben, sowie kardiale Cirrhose	wie oben, sowie schlechter Ernährungszustand, Hypoproteinämie, Lebercirrhose usw.
Hypochlorämische Alkalose	+ tritt *bei schwerer Herzinsuffizienz leichter* auf, weil dort Na intensiv retiniert und bei Diuretica-Gabe mehr Cl (und K) eliminiert wird (d. h. bei starkem sekundärem *Hyperaldosteronismus*)	+ begünstigt durch *Erbrechen* und Diarrhoe begünstigt durch sonstige Alkalose und *K-Mangel*
Kalium-Mangel	+ durch *Herzinsuffizienz* selbst *begünstigt* und mit zunehmender Schwere häufiger (Störung des Zellstoffwechsels, Aldosteronwirkung)	++ *mangelhafte Ernährung* (begünstigt durch Anorexie usw.) Kaliumverluste bei Diarrhoe, polyurischen Nierenleiden usw. bei Lebercirrhose bei Zuständen mit Alkalose, ebenso nach Acidose evtl. bei Hyponatriämie

…lytstörungen nach diuretischer Therapie bei Herzinsuffizienz

Leitlinien in Bedeutung von *therapeutischen Maßnahmen*	Berücksichtigung bei der Therapieform
++ Na-*Restriktion* ist praktisch Voraussetzung überschießende *diuretische Therapie* mit großer Diurese kann auslösen typische Ursache ist mechanische Salz-Wasser-Beseitigung *(Punktionstherapie)*	in schweren Fällen vorsichtige Na-*Substitution* (dabei Wassereinschränkung) evtl. Kaliumgaben, besonders bei Auftreten nach Diuretica
++ Na-*Restriktion* und freie Wasserzufuhr sind Voraussetzung. Diuretica jedoch nicht unmittelbar. reichliche Wasserzufuhr, Infusionen, auch ACTH und Cortison können begünstigen	Keine Na-Substitution Therapie von *Komplikationen* Überprüfung und Intensivierung der *Herztherapie* einschließlich Intensivierung der *diuretischen* Therapie (künstliche Acidose) *Glucocorticoidbehandlung*, leichte Wassereinschränkung, ggf. Therapie gleichzeitigen Kaliummangels
wie oben	wie Verdünnungsform, sowie Verbesserung der Ernährung
Hauptursache ist intensive *Therapie mit Hg-Diuretica bei starker Na-Restriktion und Retention*. Ebenso nach *Hydrochlorothiazid*, kaum nach Chlorthiazid	läßt sich verhüten oder beseitigen durch *Ammoniumchlorid* oder abwechselnde Anwendung von *Carboanhydrasehemmern* in schweren Fällen auch *Kalium*zulage *Differentialdiagnose: respiratorische Acidose, hypochlorämische Acidose bei Niereninsuffizienz*
+ generell besonders bei intensiver Na-Restriktion und Retention alle *Diuretica* können [illegible] wirken, vor allem Carboanhydrasehemmer und Chlorothiazid, aber auch Hydrochlorothiazid, Quecksilberdiuretica, Ammoniumchlorid, Kationenaustauscher wahrscheinlich bei Glykosidintoxikation bei gleichzeitiger ACTH- oder Cortison-Behandlung	später scho[illegible] oder medikamentöse Kalium-Zulagen (K-Salz-Gemisch, bzw. bei Alkalose KCl, bei Acidose $KHCO_3$, bei Anwendung von Carboanhydrasehemmern zweckmäßig $KHCO_3$, auch bei großer Hg-Diurese prophylaktisch Kaliumersatz) *Beziehung zu und häufige Kombination mit hypochlorämischer Alkalose*

Tabelle 2

Art der Störung	Ursächliche Bedeutung der Herzinsuffizienz selbst	Ursächliche Bedeutung von Komplikationen
Hyperchlorämische Acidose	(evtl. Acidose durch Rechtsinsuffizienz begünstigt)	praktisch nur *bei primären Nierenschaden* vorkommend
Dehydratation		zusätzliche Wasserverluste (intestinal, Schweiß usw.)
a) hyperton	—	
b) isotonische	—	*wie oben*

Störungen auftreten. Bei intensiver Diuretica-Anwendung werden die Elektrolytstörungen häufiger. Wohl deshalb sind sie zunächst in den Vereinigten Staaten besonders aufgefallen. Sicherlich ist aber auch eine echte Zunahme vorhanden, weil dank der Fortschritte der allgemeinen Therapie mehr Ödemkranke ein fortgeschrittenes Stadium ihres Leidens erreichen. Elektrolytstörungen entstehen offenbar besonders bei Therapieversuchen an derartigen fortgeschrittenen, bereits weitgehend therapieresistenten Fällen [illegible] 1955) traten

schiedenen Störungen unterschiedlich. Rein iatrogen ist die hypertone Dehydratation durch Wassereinschränkung bei freier Natriumzufuhr; sie dürfte heute wohl kaum noch vorkommen. Schon bei der hypochlorämischen Alkalose nach Diuretica vom Quecksilber-Typ spielt aber wohl auch der Hyperaldosteronismus mit, denn sonst erfolgt die Na- und Cl-Ausscheidung nach diesen Diuretica etwa isomolar. Wenn schwerere Ödemfälle intensiv mit Quecksilberpräparaten oder Hydrochlorothiazid behandelt werden, ist regelmäßig mit der Tendenz zur hypo [illegible]

[illegible] wie viel [illegible] Diuretica [illegible] aber auch andere therapeutische Maßnahmen wie Kationenaustauscher

(Fortsetzung)

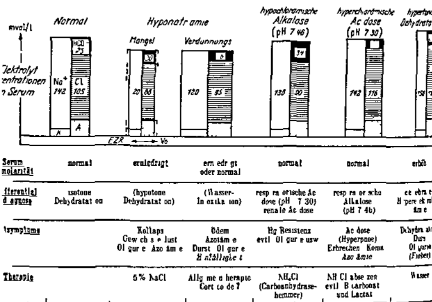
Ursächliche Bedeutung von therapeutischen Maßnahmen	Berücksichtigung bei der Therapieform
ausgelöst durch *Ammoniumchlorid-therapie*, evtl. auch Carboanhydrasehemmer und Kationenaustauscher	ansäuernde Mittel absetzen, evtl. Therapie mit Bicarbonat und Lactat *vgl. absichtliche hyperchlorämische Acidose zur Steigerung der Hg-Wirkung* *Differentialdiagnose: respiratorische Alkalose*
fälschliche *Wassereinschränkung* bei freier Salzzufuhr	*vorsichtige* Wasserzufuhr bei Na-Restriktion
überschießende diuretische Therapie	in schweren Fällen 0,9% NaCl

Corticoide: Glykosidüberdosierung führen zu Kaliumverlusten, die besonders dann erheblich sind, wenn Natrium intensiv retiniert wird. Häufig sind Komplikationen beteiligt: Diarrhoe usw. und besonders eine ungenügende Nahrungsaufnahme, denn die basale Kaliumausscheidung von etwa 40 mval oder 1,5 g/Tag (DARROW [1956]) geht ja weiter. Bei schweren Herzkranken ist die Insuffizienz selbst schuld an einer cellulären Kaliumverarmung infolge Zellstoffwechselstörungen und Aldosteronismus; hier sind auf Grund der tubulären Austauschvorgänge auch die diuretischen Kaliumverluste besonders groß. Bei den Hyponatriämie-Syndromen ist die Bedeutung von Grundleiden und therapeutischen Maßnahmen ganz besonders unterschiedlich: bei der Verdünnungsform steht die Schwere des Grundleidens im Vordergrund, während für die Mangelform eine Auslösung durch äußere einschl. diuretische Natriumverluste kennzeichnend ist. Alle starkwirkenden Diuretica können in schweren Fällen und besonders bei großer Diurese eine Mangel-Hyponatriämie auslösen, obgleich dies nicht die typische Reaktion ist.

III. Besprechung einzelner Elektrolytstörungen bei diuretischer Therapie

In Abb. 1 sind die Elektrolytkonzentrationen im Serum bei verschiedenen Störungen in bekannter Weise dargestellt und gleichzeitig einige klinische Daten angegeben. Da eine vollständige Besprechung der verschiedenen Syndrome nicht möglich ist, sollen hier einige Störungen herausgegriffen werden, welche das

Zusammenwirken von Therapieeinflussen und Grundleiden beson ders deutlich erkennen lassen



Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang die *Hyponatriamie Syndrome* Die klinisch bedeutsamen Hyponatriamien werden dabei auf solche unter 132—130 mval/l beschrankt [Danowski Fergus u Mateer (1955) Friedberg (1957)] Damit fallen die symptoı

wie sie bei Eiweißmangel

gerade auch im Rahmen (

kommt Es gibt auch keinen

regelmaßig Symptome auftreten [Schemm u Cámara (1954)] *Gelegentlich findet man einen Ödempatienten der sich bei*

120 mval/l Na noch relativ erträglich befindet. Das ist biologisch bemerkenswert und wirft die praktisch wichtige Frage au...

unwichtiges *Symptom*, jedenfalls nicht die Störung selbst ... Wichtiger dürften die intracellulären Elektrolytveränderungen und ihre Ursachen und die intra-extracellulären Gradienten sein. Die Bezeichnung Hyponatriämie ist nur ein Notbehelf, solange wir keine bessere Definition geben können. Ebenso vorläufig ist die Kennzeichnung als Mangel- und Verdünnungs- oder Verteilungs...

[MOORE u. Mitarb. (1954), TALSO u. Mitarb. (1956)], man hat daher die Hyponatriämien auch nach dem Natriumbestand einzuteilen versucht [LEITER, WESTON u. GROSSMAN ..., DANOWSKI, FERGUS u. MATEER (1955), FERENZI u. TALSO (19...

Abb. 2. Vorübergehende Hyponatriämie bei Ödemausschwemmung ... Pat. P. Maria, 3 Jahre, Mitralstenose, Dekompensation. Am 16 ... in Erythrocyten 17 mval/l, K 80 mval/l, Cl 67,5 mval/l, pH 7,27 ... Serumosmolarität 311 mmol/l ...

Die Einteilung in *Mangel* und *Verdunnungshyponatriamie* entspricht der klinischen Erfahrung die sich schon bald aufdrangte nachdem SCHROEDER (1949) auf das "low salt syndrome" bei Ödemkrankheiten aufmerksam machte Abb 3 zeigt eine leichte Mangel Hyponatriamie sicher keine reine Form, aber ein Beispiel dafur was beim Natrium arm ernahrten Ödemkranken bei zusatzlichen Salzverlusten vorkommen kann Hier fuhrte ein

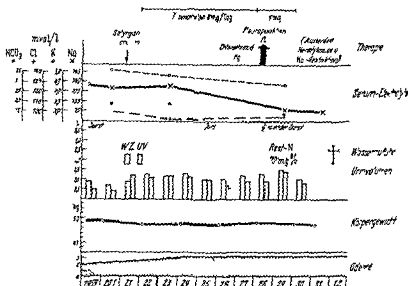


Abb 3 Terminale Hyponatriämie bei therapieresistentem kardialem Ödem kompl uert durch Thrombembolie Fall K Betty 61 Jahre Mitralstenose 5 Dekompensation Seit 1 Jahr 1 ml Salyrgan Woche Flimmerarrhythmie abnehmende Glykosidtoleranz (zuletzt tägl h 1/8 mg Strophantin bei höheren Dosen Extrasystolie in Bigeminusanordnung) Am 29 1 Na Konzentration in den Erythrocyten 18 mval? K 92 mval? Cl 63,2 mval? Wasser 68 Gew % Bei der Autopsie Nieren bis auf einige kleine alte Infarktnarben histologisch ohne Besonderheiten

starkwirkendes Diureticum zu ubergroßer Diurese Ödemausschwemmung und Gewichtsabnahme Gleichzeitig sank der Natriumspiegel bereits etwas ab Als dann wegen Atembehinderung noch eine Pleurapunktion vorgenommen wurde kam es unter leichter Wasserretention zu einer Hyponatriamie, die sich bald von selbst wieder ausglich Wahrscheinliche Ursachen der Hyponatriamie waren hier die große Diurese mit Verlust speziell von Natrium sowie die Punktion Wie von der Ascitespunktion bekannt ist (WOLFF KOCZOREK u BUCHBORN (1956)) kann dadurch ein vascularer Durst und eine Wasserretention hervor

gerufen werden so daß bei Natriumrestriktion eine Hyponatriämie auftritt

Abb 3 zeigt eine terminale Hyponatriämie bei therapieresistenter Herzinsuffizienz mit Komplikationen. Unverändert ... Ödem, gleichbleibendes Korpergewicht und ... Diuretica lassen den Fall der sog Verdunnungs- oder ... hyponatriamie zuordnen wenn auch eine Punktion ... mitspielte Im Gegensatz zum Serum war die Natriumkonzentration in den Erythrocyten nicht erniedrigt, sondern, wie bei Ödemkrankheiten uberhaupt, sogar leicht erhoht

[illegible]

... natriamie bei vergroßertem Extracellularvolumen uber ... tin Minderproduktion von selbst zuruckbilden Diese ... tion tritt aber bei den schwerkranken Patienten nicht ... amerikanischen Arbeiten — als wichtigste Fallberichte ... von STOCK MUDGE u NURNBERG (1951) ELKINTON ... BLUEMLE (1952) HEIDORN u SCHEMM (1955), ... SCHEMM (1955) RUBIN u BRAVERMAN (1956) TALSO ... FERENZI u JACKSON (1956) EDELMAN (1956), WESTON ... BORUN u HANSENSON (1958) genannt — ist hins... Natriumbilanz bekannt daß außere Natriumverluste ...

[illegible]

und sich manche schweren Hyponatriämien nach ... Diurese oder Punktion wie sie z B MARTINI u BAYERMANN (1959) bei Lebercirrhose beobachteten schwer ... lassen Die Abgrenzung der Verdunnungs Hyponatriämie ... doch dadurch begrundet daß die Bedeutung akuter ... verluste zurucktritt und zusatzliche Storungen des ... halts und evtl der Elektrolytverteilung hinzukommen

Bzgl der Natriumverteilung ist im Fall der Abb 3 ... hältnis zum Serum relativ hohe intraerythrocytare ... tration bemerkenswert die einem abgeflachten intra-ex... Natriumgradienten entspricht und als Ausdruck eines ... Zellstoffwechsels vielleicht auch einer Steroidwirkung

werden kann Eine Reihe von behandelten Herzinsuffizienzfällen mit ödematöser Hyponatriämie zeigte regelmäßig dieses Verhalten [Jahrmärker v Bubnoff u Riecker (1959)] (Abb 4)

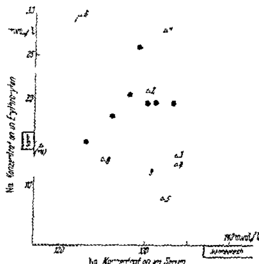


Abb 4 Natriumkonzentration in den Erythrocyten bei chronischer Hyponatriämie ● = Fälle von Herzinsuffizienz mit trotz Therapie bestehendem Ödem △ = Hyponatriämie bei anderen Krankheiten (1 Herzinsuffizienz Lebercirrhose Niereninsuffizienz behandelt 2 Lebercirrhose Ascites nach diuretischer Therapie 3 u 4 Lebercirrhose Ascites 2 Tage nach Punktion 5 carcinomatöser Ascites 6 Lymphogranulomatose 7 Plasmocytom 8 behandelter Diabetes mellitus 9 pyelonephritische Schrumpfniere) Nach Jahrmärker v Bubnoff u Riecker (1959)

Dies ist mit den Befunden von Talso, Spafford, Ferenzi u Jackson (1956) vereinbar die bei schwerer Herzinsuffizienz und Lebercirrhose Hyponatriämien beobachteten, bei denen der Natrium und Wasserbestand (Na^{22} bzw Antipyrinmethode) unverändert erhöht war

Die amerikanischen Beobachtungen haben gezeigt daß bei der Verdünnungshyponatriämie Infusionen und besonders eine hohe Flüssigkeitszufuhr von 3—4 l/Tag eine auslösende Rolle spielen können Wenn die Diurese gleichzeitig nur 500—600 ml beträgt ist eine Wasserintoxikation unvermeidlich Auch den Nachuntersuchern der Schemmschen wasserreichen Therapie war aufgefallen, daß die hohe Flüssigkeitszufuhr von Schwerkranken nicht mehr vertragen wurde und zur Wasserretention führte [Newman u Stewart (1948) Farre (1956b)] Die Entstehung ist aber nicht immer so einfach Der paradox erscheinende Durst läßt daran denken daß die

Wasserregulation gestört oder kompensatorisch an die erhöhte intracelluläre Natriumkonzentration angepaßt sein könnte. *Leider liegen* dazu (außer in dem Einzelfall von LEAF u. MAMBY (1952)) noch keine Adiuretinbestimmungen vor. Das Syndrom läßt sich zwar durch Adiuretingaben auslösen (WESTON, HANENSON u. Mitarb. (1952)), braucht aber spontan nicht auf die gleiche Weise zu entstehen. *Die effektive Serumosmolarität kann bei Hyponatriämie* annähernd normal sein (TALSO u. Mitarb. (1956)). Auch eine Einstellung der Wasserregulation auf eine erniedrigte Serumosmolarität scheint vorzukommen (EARLEY u. SANDERS (1959), ORLOFF, WALSER, KENNEDY u. BARTTER (1959)). *Schließlich ist zu berücksichtigen*, daß die Harnverdünnung durch eine hochgradig gesteigerte Natriumrückresorption bei kleinem Glomerulusfiltrat beeinträchtigt wird, weil eine zu geringe Wassermenge den distalen Tubulus erreicht (BERLINER u. Mitarb. (1958), ORLOFF, WALSER, KENNEDY u. BARTTER (1959)). *Damit findet die natriuretische Therapie* dieser Zustände ihre Berechtigung. Insgesamt ist die ödematöse Hyponatriämie also gekennzeichnet durch eine relativ erhöhte intracelluläre Natriumkonzentration, d. h. einen abgeflachten intra-extracellulären *Natriumgradienten* und eine (möglicherweise hier mit zusammenhängende) Wasserretention. In diesem Verhalten findet die Schwere des Grundleidens ihren Ausdruck; die diuretische Therapie ist Voraussetzung, aber nicht die hauptsächliche Ursache des Syndroms.

Dem *klinischen Bild* beider Hyponatriämieformen sind Schwäche und Apathie (bis zum Koma), Nausea und Erbrechen, Muskelkrämpfe, Leibschmerz und evtl. paralytischer Ileus, Durst und früher oder später eintretende Oligurie und Azotämie gemeinsam. *Wenn akute Natriumverluste wesentlich sind*, treten Hypotonie und Kollapsneigung hervor, während die Verdünnungsform beim Schwerstkranken mehr schleichend verläuft. Ihr Bild entspricht vor allem dem Grundleiden, wobei die Hyponatriämie Ausdruck der Schwere und Dringlichkeit des Zustandes ist. Die Unterscheidung, für die der vorausgegangene Verlauf besonders wichtig ist (Tab. 3), besitzt für Prognose und *Therapie* große Bedeutung. Beim echten Natriummangel ist hypertonische Salzzufuhr angezeigt und prompt wirksam; beim Herzkranken, also immer unreinen Formen, wartet man in leichten Fällen lieber ab oder gibt nur etwas Salz oral. Bei schwereren kollaptischen Fällen wird NaCl 5% vorsichtig infundiert, jedoch nicht in der vollen extracellulären Fehlmenge. Es genügt, wenn der Natriumspiegel um 5—10 mval angehoben wird ([illegible] u. [illegible] (1957)). Bei der nicht durch akute Salzverluste ausgelösten ödematösen Hyponatriämie ist die

Tabelle 3. *Klinische Unterscheidungsmerkmale zwischen Mangel- und Verdünnungs-Hyponatriämie*

Mangel-Form	Verdünnungs-Form
	Vorausgegangener Verlauf
Na-Wasser-Verluste vorausgegangen	*Keine Na-Wasser-Verluste unmittelbar* vorausgegangen
Gewichtsverlust vorausgegangen	*Kein Gewichtsverlust* vorausgegangen
Normale oder reichliche Diurese vorausgegangen	*Oligurie* vorausgegangen
Gutes Ansprechen auf Diuretica vorausgegangen, häufig auch nach Punktionen	*Diuretica-Resistenz* in letzter Zeit vorausgegangen
	Gesamtbeurteilung des betreffenden Falles
Auch bei weniger schweren Fällen	*Bei schwersten therapieresistenten Fällen*
An Komplikationen liegen i. a. nur solche vor, die zu Salz-Wasser-Verlusten führen	*Oft bei Komplikationen*, die den Kompensationszustand generell verschlechtern
Das Bild entspricht vor allem einem zusätzlichen Kollapssyndrom	Das Bild entspricht vor allem einer zunehmenden Verschlechterung des Grundleidens und ist von dieser und von Komplikationen kaum abzugrenzen
	Symptome
Relativ *akut* auftretend	Relativ *schleichend* auftretend
Leitsymptom: Hypotonie, Kollaps	*Leitsymptom: therapieresistentes Ödem*
I. a. *kein Ödem*, evtl. Dehydratation	Hypotonie weniger ausgesprochen. Eventuell Wasserintoxikation
Crampi relativ häufig. Durst weniger stark	Hb, Hämatokrit und Serumeiweiß *relativ niedrig*. Dysproteinämie häufiger
	Durst sehr ausgesprochen
	Prognose und Therapieerfolg
NaCl 5% hilft prompt (ist allerdings in leichten Fällen entbehrlich)	Besserung des Kompensationszustandes entscheidend, andere Maßnahmen nur unterstützend
	Na-Zufuhr in der Regel kontraindiziert (verschlechtert)
Prognose relativ günstig	Prognose ungünstig (Letalität über 50%)

... mal

weil der ...
sorium Kreislauf und diurese ...
sert werden — und Insuffizienz Ödem und Durst ...
Vielmehr kommt gerade eine verstärkte natriuretische Therapie in Frage (Quecksilberpräparate und Euphyllin *nach Ammonium*chlorid und *evtl.* Diamox mit künstlicher Acidose), womit RUBIN u. BRAVERMAN (1958), FERENCZI *u.* TALSO (1957) *und* ORLOFF u. Mitarb. (1959) Erfolge erzielten. Heute wird zuerst *die* Anwendung der Glucocorticoide empfohlen, die vielleicht als Substitutionstherapie aufzufassen ist und bei therapieresistenten Ödemfällen wirksam sein kann, unabhängig davon, *ob eine* Hyponatriämie besteht oder nicht. Die Wasserzufuhr soll an Diurese und Gewichts*verlauf* angepaßt und gegebenenfalls auf 1200—1000 ml/Tag beschränkt werden [HEWITT (1957), FRIEDMAN (1956)]; eine stärkere Wassereinschränkung nützt nichts [ORLOFF u. Mitarb. (1959)] und Wasserdiuretica (Alkohol) haben sich nicht eindeutig bewährt. Entscheidend *für* den Verlauf bei ödematöser *Hyponatriämie* ist vielmehr das Grundleiden. Es handelt sich stets um schwerste Fälle mit *ungünstiger* Prognose. Falls Grundleiden *oder* Komplikationen gebessert werden können, *bildet* sich die Hyponatriämie auch ohne *spezielle* Therapie wieder zurück.

Hinsichtlich des *Kaliummangels* können nur einige Fragen angeschnitten werden. Schwierigkeiten macht besonders die Diagnose des Kaliummangels. Wenn ein Patient *durch* Diurese, Diarrhoe usw. Kaliumverluste erlitten hat und eine *Hypokaliämie* aufweist, *ist ein* primäres und *vorwiegend* extracelluläres Defizit *anzunehmen*, welches sich verhältnismäßig leicht *substituieren* läßt. Bei schwerer chronischer Herz- und Leberinsuffizienz muß man aber eine *celluläre* Kaliumverarmung vermuten, *auch* wenn der Blutspiegel normal ist. Hier kann *man* Kalium nur anbieten; ob es aufgenommen wird, hängt vom *Zellstoffwechsel*, *d. h.* vom Grundleiden ab. Solange der Zustand schlecht ist, *werden* Kaliumzulagen nicht *retiniert*, wie z. B. die Beobachtungen von CORT u. MATTHEWS (1954) zeigen. Bei der Beurteilung des Kaliumspiegels ist die Aciditätslage zu berücksichtigen. Nach BURNELL, VILLAMIL, UYENO u. SCRIBNER (1956) und BURNELL u. SCRIBNER (1957) sinkt der Kaliumspiegel bei Veränderungen der Aciditätslage um *0,4—1,2 mval/l* pro 0,1 pH *Anstieg*. RIECKER u. v. BERNOFF (1950) konnten die Kaliumeinwanderung in *die Erythrocyten* bei Alkalose und das umgekehrte Verhalten bei *Acidose* auch direkt nachweisen. Eine Alkalose steigert also Kaliumkapazität oder -bedarf, so daß es bei dem relativ kleinen extracellulären Kaliumreservoir leicht

zur Hypokaliämie kommen kann (Außerdem nimmt dabei die Kaliumausscheidung zu.) Auf der anderen Seite ist bei Acidose bereits eine Normokaliämie auf Kaliummangel verdächtig und eine Hypokaliämie erfahrungsgemäß klinisch besonders schwer. Die Kaliumzufuhr muß hier mit einer Behandlung der Acidose verbunden werden. Entscheidend ist offenbar der intra-extracelluläre Kaliumgradient, der auch das Tempo der Kaliumzufuhr begrenzt und von dem auch die EKG-Symptome abhängen. Die Fehlmenge läßt sich bei primär cellulärem Kaliumverlust auch durch einen Kaliumdefizittest (KÜHNS u. HOSPES (1956)) nicht feststellen und auch nicht ohne weiteres substituieren. Es bleibt aber festzuhalten, daß beim Bestehen einer Hypokaliämie jedenfalls Kalium vorsichtig angeboten werden soll. Das klinische Bild des Kaliummangels ist wenig charakteristisch, wenn nicht bereits Paresen auftreten. Diagnostisch und für die Behandlung wichtig ist die herabgesetzte Glykosidtoleranz (LOWN u. LEVINE (1954)). Bei unerwarteter Glykosidtoxicität muß immer nach einem Kaliummangel gesucht werden. Auch die sog. Redigitalisierung bei Ödemausschwemmung ist durch erhöhte Digitalisempfindlichkeit bei Kaliummangel bedingt.

Auf Häufigkeit und Bedeutung der Hypokaliämie nach der Anwendung von Chlorothiazidpräparaten bei Lebercirrhose wird im Referat von Frau Prof. SHERLOCK eingegangen werden.

Zusammenfassung und abschließende Bemerkungen

Die typische Wirkung der verschiedenen Diuretica auf den Elektrolyt- und Säurebasenhaushalt wurde übersichtsweise besprochen. Stärker kaliumeliminierende Eigenschaften sind dabei unerwünscht. Entsprechend ihrem Diurese-Typ können alle starkwirkenden Diuretics zu Elektrolytveränderungen führen. Ein wirksames Diureticum ohne mögliche Nebenwirkungen gibt es bisher nicht. Ebenso ist kein Diureticum für alle Zwecke optimal geeignet, obwohl der Typ der Quecksilberdiuretica, dem auch das Hydrochlorothiazid zuzuordnen ist, für einen besonders großen Anteil der Patienten zweckmäßig ist. Die Gefahr von Elektrolytstörungen ist bei weniger schweren Ödemfällen, zweckmäßiger Auswahl des Diureticums und nicht zu häufiger Anwendung durchaus gering. Die diätetische Natriumrestriktion begünstigt das Auftreten von Elektrolytstörungen, stellt aber selbst die ungefährlichste Maßnahme dar und soll der Anwendung der Diuretica vorangestellt werden. Stärkere Elektrolytstörungen können auftreten, wenn Natrium sehr intensiv retiniert wird, Elektrolytregulation und besonders Nierenfunktion nicht mehr genügend kompensationsfähig sind und wenn disponierende Komplikationen vorliegen. Ein derartiges Zusammenwirken von Einflüssen der diuretischen Therapie und des Grundleidens bei der Entstehung von Elektrolytstörungen wurde anhand der Hyponatriämie-Syndrome und des Kaliummangels näher besprochen. Zur Charakterisierung der Verdünnungs-Hyponatriämie bei Herzinsuffizienz

wurde berichtet, daß [illegible] in den Erythrocyten regelmäßig eine im Verhältnis zum Serum erhöhte Natriumkonzentration, d. h. ein abgeflachter intra-extracellulärer Natriumgradient gefunden wurde.

Eine direkte Kreislaufbelastung durch die diuretische Therapie bei Ödemkrankheiten ist nicht anzunehmen, da alle bisherigen Diuretica primär renal angreifen und höchstens einen aderlaßähnlichen Effekt auf den Kreislauf ausüben können. Eine plötzliche übergroße Diurese sowie eine Dehydratation sind jedoch unerwünscht, weil dadurch Elektrolytstörungen, Kollaps und Thromboseneigung und biologische Gegenregulationen ausgelöst werden können. Eine etwas protrahierte und vorsichtige Anwendung der Diuretica ist vorzuziehen. Kontinuierliche Diureticagaben sind jedoch, wenn auch bei Verwendung geringer Dosen geeigneter Mittel an sich möglich, [illegible] unerwünscht, weil dabei erfahrungsgemäß die Überwachung nachläßt. Ein Ersatz der natriumarmen Diät durch Diurese kann daher nur als Notbehelf gelten, weil sich allgemeine und spezielle Nebenwirkungen der Diuretica nie ganz ausschalten lassen. Aus den gleichen Gründen bedarf auch die Anwendung der Diuretica als [illegible] einer abgewogenen Indikationsstellung, denn im allgemeinen gilt ja das Fehlen einer Salz-Wasser-Retention als Gegenindikation gegen die Anwendung der Diuretica.

use of diuretics is preferable Uninterrupted diuretic medication — though possible in itself where suitable drugs are employed in low dosage — is to be

Résumé

modifications de l'équilibre électrolytique Il n'existe pas encore à l'heure actuelle de diurétiques actifs sans effet secondaire De même aucun diurétique ne convient de façon parfaite pour toutes les indications quoique

extracellulaire» aplati

Il n'existe pas de raison d'admettre que le traitement diurétique des oedèmes entraîne directement une surcharge circulatoire le point d'attaque primaire de tous les diurétiques actuels est en effet rénal et ceux ci peuvent tout au plus exercer l'effet d'une saignée sur la circulation Une diurèse et une déshydratation brusquement exagérées sont toutefois indésirables, car elles peuvent déclencher un déséquilibre électrolytique une tendance au collapsus et à des thromboses ainsi que des contre régulations biologiques

Literatur

[illegible]

Earley L E and Ch A Sanders J Clin Invest 38 545 (1959) — Edelman I S Metabolism 5 500 (1956) — Elkinton J R Circulation 14 1077 (1956) Elkinton J R R D Squires and L W Bluemle Circulation 5 58 (1952)

Fabre J Helvet med acta 23 381 (1956a) Fabre J Rev franç etudes clin biol 1 6 4 (1956b) Ferenzi G W and P T Talso Med Clin North Amer 1957 67 — Fleming P R J F Zilva R I S Bayliss and J Pirkis Lancet 1959 I 1918 — Ford R V Ann N Y Acad Sc 71 397 (1959) — Ford R V J B Rochelle C A Handley J H Moyer and Ch L Spurr J Amer Med Ass 166 129 (1958) — Friedberg Ch K Diseases of the heart 2nd Ed Philadelphia W B Saunders 1956 Friedberg Ch K Circulation 16 437 (1957)

Gormsen J Acta med Scand 148 61 (1954)

Heidorn G H and F R Schemm Amer J med Sc 229 691 (1955) Herrmann G R M R Hejtmancik R N Graham and R C Marburger Texas J Med 54 639 (19 8) — Holboth N K Thomsen P F Haagensen u N Presnik Uskr Laeger 120 1585 (1958) — Hollander W and R W Wilkins Boston Med Quart 8 69 (1957)

Jaffé M O and R R Kierland J Amer Med Ass 168 2264 (1959) — Jahrmarker H M v Bubnoff u G Riecker In Vorb (1959)

Kuhns K u K Hospes Schweiz med Wschr 86 783 (1956)

Laragh J H Ann N Y Acad Sc 71 409 (1958) — Laragh J H H O Heinemann and F L Demartini J Amer Med Ass 166 145

[illegible]

use of diuretics is preferable. Uninterrupted diuretic medication — though possible in itself where suitable drugs are employed in low dosage — is to be

Résumé

L'auteur résume l'effet caractéristique de divers diurétiques sur l'équilibre acide-base et sur celui des électrolytes. A cet égard une augmentation prononcée de l'excrétion du potassium est fâcheuse. Selon le type de diurèse qu'ils provoquent, tous les diurétiques puissants peuvent entraîner des modifications de l'équilibre électrolytique. Il n'existe pas encore à l'heure actuelle de diurétiques actifs sans effet secondaire. De même aucun diurétique ne convient de façon parfaite pour toutes les indications, quoique

des électrolytes, mais constitue quand même la mesure la moins dangereuse et doit précéder le recours aux diurétiques. Il peut apparaître des troubles des électrolytes assez marqués lorsqu'il y a une rétention considérable de sodium, si la régulation des électrolytes et plus particulièrement la fonction rénale sont décompensées, enfin s'il existe des complications prédisposantes.

Il n'existe pas de raison d'admettre que le traitement diurétique des oedèmes entraîne directement une surcharge circulatoire: le point d'attaque primaire de tous les diurétiques actuels est en effet rénal et ceux-ci peuvent tout au plus exercer l'effet d'une saignée sur la circulation. Une diurèse et une déshydratation brusquement exagérées sont toutefois indésirables, car elles peuvent déclencher un déséquilibre électrolytique, une tendance

JAHRMÄRKER Das Blutvolumen dürfte bei der Verdünnungs Hypo

und wirksam ist

werden

OREN B G and M S BELLE J Amer Med Ass 168 2198 (1959) — ORLOFF J M K WALSER TH J KENNEDY and F C BARTTER Circulation 19 284 (1959)
PRICE N L Lancet 1939 I 765
RICHTERICH R Klin Wschr 37 355 (1959) — RICHTERICH R P SPRING u H THONEN Schweiz med Wschr 89 353 (1959) — RIECKER G u M v BUBNOFF Klin Wschr 36 556 (1958) — RIECKER G u M v BUBNOFF in Vorb (1959) — RUBIN A L and W S BRAVEMAN Circulation 13 655 (1956) — RUBIN A L H G THOMPSON W S BRAVEMAN and E H LUCKEY Ann Int Med 42 358 (1955)
SACKNER M A A A W
237 575 (1
(1954) —
(1953) —
SCHWARTIN
J L LAIDI
SOLOFF L A and J ZATUCHNI J Amer Med Ass 139 1136 (1949) — SQUIRES R D A P CROSLEY and J R ELKINTON Circulation 4 868 (1951) — STOCK R J G H MUDGE and M J NURNBERG Circulation 4 54 (1951)
TALSO P J N SPAFFORD G FERENZI and H O JACKSON Metabolism 5 58 (1956)
URICCHIO J F and D G CALENDA Ann Int Med 39 1238 (1953)
WESTON R E J GROSSMAN E R BORUN and I B HANENSON

ZUCKERMAN A J and A A CHAZAN Brit Med J 1958 II, 1338

Diskussion

HOFFMEISTER Das Versagen der Diurese bei dem in Abb 3 gezeigten Beispiel bei dem eine Aldosteronbestimmung nicht aufgezeichnet war erinnert mich an eine Analyse bei einer Patientin die in der Arztl Wschr 12 91 1957 …

HUNGERLAND Haben Sie eine Vorstellung wie das Blutvolumen bei den Fallen mit Verdunnungs Hyponatriamie aussieht?

JAHRMARKER Wohl erhoht weil es sich um odematose Patienten gehandelt hat

HUNGERLAND Ich glaube nicht daß man diesen Schluß ziehen kann. Wir kennen die Patienten mit nephrotischen Ödemen bei denen das Blut volumen vermindert ist!

[illegible]

zu schwer beeinflußbaren Hypokaliämien kommen. Diese Hypertonieform eignet sich daher nicht für eine Dauertherapie mit Chlorothiazid bzw. Hydrochlorothiazid.

JAHRMÄRKER: Ein Anstieg des Harnsäurespiegels auf Werte um [illegible]

HUNGERLAND: Es ist mir aufgefallen, daß bei den Zuständen, die Sie als Hyponatriämie beschrieben haben, das Blutvolumen nicht bestimmt [illegible]

JAHRMÄRKER: Das sind zweifellos Fälle von Salzmangelhyponatriämie, von denen diejenigen mit Verdünnungshyponatriämie abgegrenzt werden müssen.

[illegible]

SCHWIEGK: Man muß sich über die Nebenwirkungen der Diuretica klar werden, denn die Praxis zeigt, daß sie beobachtet werden und gefährliche

[1] LOSSE u. M tarb. Medizinische 1958, 796

Andererseits ist bei Patienten, die in der Ausgangslage Natrium stark retinieren wie z B Patienten mit Cirrhose oder mit Nephrose, der kali uretische Effekt stark Dies, weil diese Leute Kalium anstatt Natrium ausscheiden

JAHRMARKER. Ob und wann auch bei der Verdunnungs Hyponatriamie *Natrium gegeben werden soll ist eine schwierige Frage (Ich beziehe mich auf* die Herzpatienten bezweifle aber daß fur andere Krankheiten etwas anderes gilt) Im Notfall d h bei schweren Zustanden mit Koma und besonders

pensation und Durst weiter zu und der Natriumspiegel zeigt nur einen gerin gen und vorubergehenden Anstieg[1]

Sieht man sich die vereinzelten Erfolgsfalle bei vermehrter Natrium

[1] SCHEMM und CAMARA, 1953 EDELMAN, 1956, FORD, 1958

[2] SOLOFF und ZATUCHNI, 1949, ELKINTON, SQUIRES und BLUEMLE, 1952, URICCHIO und CALENDA, 1953, SCHEMM und CAMARA, 1953, u a

[3] ELKINTON SQUIRES und BLUEMLE, 1952

[4] STOCK MUDGE und NURNBERG, 1951

[5] SCHEMM und CAMARA, 1954

[6] RUBIN und BRAVEMAN, 1956, ORLOFF WALSER KENNEDY und BARTTER, 1959

[7] CAMARA und SCHEMM, 1955, HEIDORN und SCHEMM, 1955

[8] WESTON u *Micaró*, *1958*

[9] DANOWSKI, FERGUS und MATEER, 1955, FERENZI und *TALSO*, 1957, CHICHE, MORIN und COLONNA, 1957, FRIEDBERG, 1957

it is a group in whom ...
depletio
with a h
in a pat ... owing a
diuretic ... is that is excessive and develops
some fo ... symptoms as a result of sodium depletion. This is not a real problem; it is easy to handle; it is easily recognized. There is also the patient in whom a large quantity of ascitic fluid is removed or repeated taps are performed and in whom significant sodium depletion occurs. There is also the occasional patient who suffers from sodium depletion due to severe diarrhoea, especially if this happens in a very hot climate. These are very obvious problems, but they are not the problems that occur in the type of case that we keep discussing as refractory cases with hyponatraemia.

Now to come to another type of patient with hyponatraemia. Here we have the problem of a patient with heart failure in whom there are many factors that account for the refractoriness of his heart failure. It is very rare that the electrolyte abnormalities are responsible for the refractoriness. The cause for the refractoriness, first and foremost, may be the progression of the disease itself and its irrevocable quality, which of course we can do nothing about. But very often refractoriness is due to imperfection in the conduct of treatment. There is so much preoccupation with correction of electrolyte abnormalities that we often overlook the fact that these patients are overdigitalized more often than underdigitalized. This applies particularly to patients with regular sinus rhythm in whom the ventricular rate does not serve as a good end point of digitalization. Such patients are refractory usually because they have not been treated enough, because their sodium intake has not been restricted enough or because of some other factor. Perhaps some complication has not been recognized or has not been treated or cannot be treated; therefore the physician feels he must give digitalis to the point where it is either toxic or produces a therapeutic result. He now pushes the dose in an attempt to get a therapeutic result. He watches the pulse rate, which does not come down, and no matter how much he gives, the pulse rate will not come down to normal, because the complication will not permit it to come down. As a result he overdigitalizes the ... who becomes refractory, whereupon the phys...
sodium is low. I m...
so...
ce
ph
hi ... patient needs and that
he ... properly with respect to sodium restriction
but ... he finds something to correct, and he gives hypertonic sodium chloride, which is improper and ineffective. In general, it is important not to overemphasize many of the electrolyte disturbances that we have mentioned, except where there is obvious depletion. The only electrolyte disturbance which I find with any degree of frequency and which has a clinical bearing is potassium depletion. This is partly due to heart failure itself, although diuretics may contribute to it. As a rule these do not cause symptoms unless there is an additional factor. Many of these patients have a mild diarrhoea which they will not admit is diarrhoea, because there are only two or three small movements a day. They generally take cathartics, which contribute to diarrhoea and potassium depletion. They often take ammonium chloride, which makes it impossible to eat and replace potassium. In other

Ausmaße annehmen konnen Bei der uberwiegenden Zahl der Ödemkranken besteht diese Gefahr jedoch nicht wenn man vernunftig vorgeht vernunftig heißt daß man dem Organismus Zeit laßt die leichten Störungen des

kranken und Lebercirrhosen und das ist ja die uberwiegende Zahl ist dagegen diese Gefahr gering wenn man die Diuretica nicht zu häufig

dung ist

Darf ich Herrn LOSSE fragen ob Sie Ihre Hypertoniepatienten auch kochsalzarm ernährt haben?

LOSSE Wir haben unsere Hypertonie Patienten im allgemeinen salzarm ernahrt Und zwar enthielt die Kost bei stationärer Behandlung weniger als 1 g NaCl/Tag bei ambulanten Patienten 3—4 g NaCl/Tag

CH K FRIEDBERG DR JAHRMÄRKER touched on many subjects

JAHRMÄRKER Bei Linksinsuffizienz etwa mit paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe liegt meist schon eine Salz Wasser Retention vor Die Indikation zur Anwendung von Diuretica ist zweifellos gegeben

HEINTZ I would not agree with Dr FRIEDBERG s last statements In acute anuria we have to put in a little glucose intravenously at least 100 g in the form of concentrated glucose solution i e 15% or more

CH K FRIEDBERG In a patient who cannot take things by mouth I certainly would agree that enough glucose should be given in a concentrated form if possible to spare protein

REUBI I am afraid you misunderstood me I did not say you should give sodium chloride to anuric patients but in the case I was talking about it was necessary to correct an inadequate treatment because this patient had received a lot of water and glucose

CH K FRIEDBERG Then I think the water and glucose should be removed but no sodium added

REUBI How can you remove 3 or 4 litres of water from the patient in the next 12 hours?

CH K FRIEDBERG Well as I said the only thing I really think you could do is haemodialysis

REUBI Yes but even with dialysis you cannot remove that much water

CH. K FRIEDBERG Well I do not know that it has to be removed in 12 hours

REUBI But the effect was that the patient who was in coma awoke from the coma

CH K FRIEDBERG Oh I do not know what the factors were

REUBI But of course I do not mean that we have to give a lot of salt to every patient with anuria I completely agree with you but in the particular case to which I was referring I think it was strongly indicated

SCHWIEGK Darf ich fragen ob der Patient am Leben blieb?

REUBI Ja er lebt

Zwischenrufe Das ist der beste Beweis

CH K FRIEDBERG Did you say that is the best proof? — No I do not say that Because many patients survive despite improper treatment

REUBI If such patients are not treated properly only those having minor electrolytic disturbances will survive All statistics are in agreement In our case the prognosis looked very poor

[illegible]

REUBI I do not think it makes much sense to discuss a patient you had no opportunity to examine yourself

CH K FRIEDBERG Yes exactly Now I do not know all the circumstances in your patient and what the factors were and I certainly did not intend to imply that the treatment was improper in that particular patient

words there are many other factors correctable as a rule which e ther

... h been the

patients with heart failure one does not have to restrict sod um very much and even with moderate sodium restriction one will succeed in a very

The use of diuretics in heart disease

By

Charles K Friedberg

Diuretics are employed in heart disease primarily to ameliorate the clinical consequences of heart failure This is the objective of the clinical cardiologist from whose viewpoint I make this presentation The pharmacologist uses diuretics to increase the elimination of sodium and water The physiologist has demonstrated an abnormal retention of sodium and water in heart failure and recognizes the effectiveness of diuretics in overcoming this abnormality He would prefer a more direct attack on the failing heart itself or on the immediate unphysiological consequences of the failing heart such as the deficient arterial blood supply or the rising pressures behind the failing chamber or on the receptors or mechanisms which lead to sodium and water retention but these are all uncertain The clinician has noted in the patient with heart failure the inability to tolerate salt in contrast with the capacity for handling relatively large quantities of water and has been impressed by the therapeutic effectiveness of restricting sodium intake and the ineffectiveness of restricting water intake when sodium intake is unrestricted These clinical observations conformed with the physiologist's teaching that water retention and water elimination were generally secondary to similar movements of sodium But in recent years the progressively greater intrusion of the experimental physiologist the pharmacologist and the biochemist into the clinic has complicated the simple therapeutic routine of the clinical cardiologist He has learned that water may be retained in disproportion to salt that water as well as salt may have to be restricted that he must quantitate sodium and water restriction to the individual patient that he must choose from a variety of diuretic agents with different pharmacological actions, and that heart failure itself or the diuretic agents may be responsible for serious disturbances in electrolyte and water metabolism which may interfere with any further effectiveness of the diuretic agents

But I thought that you drew the conclusion from that patient that if there is hyponatraemia in a patient with anuria the hyponatraemia should be corrected by hypertonic sodium chloride And with that I would not agree if you make that a general recommendation under those circumstances

REUBI I do not do that It depends on the degree of hyponatraemia and overhydration

CH K FRIEDBERG Possibly then we are in agreement

MARTINI Herr JAHRMARKER erwähnte unsere Beobachtungen von Hyponatriämiesyndrom bei Kranken mit Lebercirrhose Bei diesen Patienten bestanden oft Zeichen von Exsikkose und Ödem gleichzeitig Patienten die von vornherein d h ohne vorausgehenden Kochsalzentzug weniger als etwa 15 mäq im Harn ausscheiden sind besonders gefährdet vor allem durch eine zusätzliche Ascitespunktion Diese Kranken sind fast immer oligurisch und einige wiesen autoptisch morphologische Nierenveränderungen auf

Wir haben zwei Kranke mit hyponatriämischem Koma gesehen die nach Zufuhr von hypertonischer Kochsalzlösung innerhalb weniger Stunden aus dem Koma erwachten Sie überlebten diesen Zustand noch um etwa 3—4 Wochen In fast allen diesen Beobachtungen handelte es sich um wirkliche Endzustände

HOLTMEIER Wie war der Chloridhaushalt bei diesen Hyponatriämien?

JAHRMÄRKER In der Regel ist das Chlorid weniger reduziert im Extracellulärraum als das Natrium das gehört zur Definition des Syndroms und das war auch hier der Fall

HOLTMEIER Jedenfalls lag Chlorid tiefer als Natrium?

JAHRMÄRKER Nein relativ gesehen weniger tief d h nicht so stark erniedrigt wie das Natrium

MARTINI Das Kalium steigt ja auch an im Serum bei diesen Patienten

HOLTMEIER Dr GROSS hat Untersuchungen mit Ecolid erwähnt Wenn wir Hypertonikern überhaupt Ganglienblocker geben sind es meistens schwere evtl fixierte Fälle Diese stehen also auf Grund der Erkrankung häufig bereits am Rand der Kompensation Wir haben Patienten beobachtet bei denen nach zusätzlicher Gabe von Hydrochlorothiazid zum Ganglienblocker auch in Dosen von 12 5—20 mg über Tage rasch ein Rest-N Anstieg auftrat und ein urämisches Stadium einsetzte Wenn man Hydrochlorothiazid wieder absetzte und Salz gab ging es besser Da sehe ich evtl eine gewisse Parallele zu dem was Herr LOSSE sagte nämlich daß unter anderem auch die Harnsäure unter Hydrochlorothiazid ansteigt Ist es nicht möglich den Anstieg der harnpflichtigen Substanzen bereits gefährdeter Patienten durch Hydrochlorothiazid zu fördern? Es handelt sich natürlich nur um Fälle die bereits am Rande der Kompensation stehen

MERTZ War die Blutdrucksenkung sehr stark bei Ihren Fällen?

HOLTMEIER Nein das war nicht einmal sehr beträchtlich Die Leute waren später ohne Komplikationen allein auf Ganglienblocker eingestellt

approach to the treatment of heart failure On the other hand the role of diuretics is exaggerated in many cases of heart failure in which the basic cardiac or extracardiac disease responsible for the failure can be cured or considerably alleviated I have seen many patients in heart failure who were treated more and more vigorously with diuretics and sodium restriction with unsatis factory or inadequate improvement but who subsequently experienced very good or excellent control of heart failure when hyperthyro dism was abolished with radio iodine or when the surgeon closed an arteriovenous fistula removed a constricting pericardium or corrected an intracardiac lesion

Therapy of heart failure may also be concerned with the organs whose deficient blood supply may be responsible directly or indirectly for the retention of sodium and water The diuretic drugs have been employed for their direct action on the kidney whereby sodium and water excretion are enhanced That sodium retention may result from a deficient blood supply to some anti natriuretic centre in the brain is speculative There is no brain lesion which produces natriuresis corresponding to the production of diabetes insip dus by hypophysectomy The pituitary has been implicated particularly in cases of heart failure in which retention of water at least as it is localized in the extracellular space appears to exceed that of sodium as with cases of dilution hypo natraemia The continued administration of pitressin tannate in oil intramuscularly in patients with chronic congestive heart failure maintained on low sodium diets and fixed fluid intake led to a prompt reduction in urinary output increased body weight and water retention without sodium retention and to increasing severity of congestive heart failure (*1*) These observa tions suggested the possibility that excessive secretion of pituitary antidiuretic hormone may occur at least in some cases or some stages of heart failure and may be concerned in water retention which was not secondary to sodium retention However there is no quite satisfactory method for measuring the production of antidiuretic hormone or its concentration in extracellular fluid Although there have been reports of increased antidiuretic material in the urine of some patients with heart failure other studies indicate that oedematous cardiac patients exhibit neither increased sensitivity to nor decreased capacity to inactivate exogenous or endogenous antidiuretic hormone (*2*) The disproportionate retention of water even when the extracellular fluid in heart failure is hypotonic indicates that some other stimulus to ADH secretion than the classic hypertonicity takes precedence in heart

The clinician is quite pleased with the effectiveness of available diuretics which have relieved symptoms and which have preserved life for many years in the vast majority of patients with heart failure But he would gladly make a more direct therapeutic attack if the physiologist would fill in the intermediate steps between the onset of heart failure and the occurrence of sodium retention and if such knowledge would lead to greater and more prolonged clinical improvement Although diuretics are employed in a variety of disease states characterized by oedema their proper use would be aided by knowledge of whether and how the mechanism of oedema in heart failure differs from that in other diseases as well as by an understanding of the place of diuretics in the total therapy of heart failure

Fig 1 indicates a sequential outline of some of the major steps in the development of heart failure which may serve as a basis for considering the role of diuretics in relation to other measures in the management of heart failure Digitalis has long been employed in cardiac failure to improve cardiac function If this were completely effective the subsequent train of events would be abolished and there would be no need for diuretics

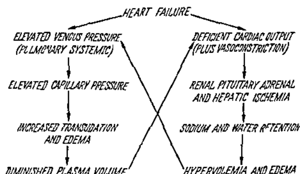


Fig 1

Except in certain cases of heart failure associated with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate digitalis rarely has a striking clinical effect either on symptoms or on the elimination of excessive sodium and water In cases of heart failure with sinus rhythm the indirect renal action of diuretics is usually far more effective than the direct myocardial action of digitalis This is stated as a quantitative deficiency of the effect of digitalis and not as a deprecation of the direct as against the indirect

which antagonizes the sodium retaining action of desoxycorti costerone in adrenalectomized rats Oral doses of 200—600 mg have had mild or moderate diuretic effects in some patients with heart failure and have appeared to potentiate a subsequent mercurial diuretic but the data are insufficient for further comment If more potent analogues can be synthesized and aldosterone effectively inhibited such drugs might not only serve as desirable therapeutic agents in heart failure but might also disclose whether and to what extent the sodium retention of heart failure is medi

an incidental effect or an essential factor responsible for the sodium retention in heart failure

The role of the liver in the sodium water retention of heart failure is unknown One may consider possible effects of deficient

explain sodium water retention in the early stages

Attention is now directed to the venous side of the outline of the mechanism of heart failure Considerable experimental evidence indicates that a rise in venous pressure may stimulate possible volume receptors in the systemic veins which induce sodium and water retention Such a mechanism could account for sodium water retention only in cases with right heart failure Possibly similar volume receptors in the pulmonary veins cause sodium retention in left heart failure Reduction in circulating blood volume and central venous pressure by the use of tourniquets or phlebotomy has been used in the treatment of pulmonary oedema due to acute left ventricular failure but these measures do not increase sodium excretion which is actually diminished by the application of tourniquets The recumbent position and bandaging of the legs tend to overcome the antinatriuresis of the orthostatic position and have been employed to increase the effectiveness of diuretic agents even though both procedures augment the venous return and the venous pressure in heart failure It is important to remember in the therapeusis of heart failure that haemodynamic alterations and abnormal distribution and localization of fluid

failure Note that it is already known that non osmotic stimuli such as pain, analgesics, barbiturates, morphine, acetylcholine *and operative procedures stimulate ADH secretion* No practical therapeutic measures for heart failure are based on an effort to inhibit *ADH* secretion *Alcohol* inhibits ADH secretion and its diuretic effect in heart failure has been reported (*3, 4*), but it has not gained any wide usage for this purpose

The possible role of the adrenal gland in the sodium and water retention
have been
In view o
of increase

hypersecretion in patients with hepatic cirrhosis and the nephrotic syndrome *The finding of increased amounts of aldosterone* in the urine may not accurately reflect increased secretion of aldosterone

The stimulus to aldosterone secretion in heart failure is uncertain The hyperaldosteronism may be due to a deficient cardiac *output (effective blood volume)* Ordinarily aldosterone secretion is stimulated by a *reduction* in plasma or extracellular volume or *a reduction in body sodium (7, 8)* The excessive secretion of aldosterone in heart failure despite increased plasma and extra *cellular fluid volume and total body sodium represents* a paradox similar to the continued secretion of ADH in heart failure despite hyponatraemia

There is a search for compounds which may promote sodium *and water excretion by inhibiting the secretion* of aldosterone The amphenones are a group of compounds with such an action and their administration has led to a considerable *diuresis* of sodium and water in a patient with a metastasizing carcinoma of the adrenal gland (*9*) Their clinical use at present *is unwarranted* because of toxic actions Certain synthetic steroids, lactone compounds, appear to antagonize the action *of aldosterone* on the renal tubules, presumably by competing with and displacing aldosterone from its tubular receptor sites *The propionic acid* alpha lactone, SC 5233 *was found to induce a mild* diuresis *in* patients with congestive heart failure *(10)* *We are at present* studying another propionic acid lactone (spirolactone), SC 9420,

Table 1 *Possible diuretic actions*

Sodium	
Glomeruli	— filtration increased
Tubules	
proximal	— reabsorption impa red
d stal	reabsorpt on impaired
diffuse	— H exchange inhibited
Adrenal	— aldosterone inhibited
Water	
Glomerul	filtrat on increased
Tubules	
Sodium reabsorption impa red	
Volume flow to dilut ng segment increased	
P tu tary	ADH secretion inhib ted

Diuretics which could increase glomerular filtration directly or by increased blood flow would be especially useful particularly in the severe and advanced stages of heart failure which are refractory to available diuretic therapy Aminophylline in doses of 0 5 g intravenously has been employed for this effect but its action on glomerular filtration is too small or too transient to

pote tiate or restore the effectiveness of mercurial diuretics not

The most effective diuretics in heart failure the organomercur ials and the chlorothiazide compounds act by impairment of tubular reabsorption of sodium and chloride with secondary reduction in the reabsorption of water (*14 15 16*) The exact sites and mechanisms of action of these two important groups of diuretics are uncertain Evidence that the sites and modes of action may be different indicates not only the possible value of combining both diuretics in the treatment of some patients with heart failure but also the pos ible advantage of one or the other in different cases of heart failure or in different stages or circum stances of the disease in which the renal site or mechanism of abnormal renal retention of sodium and water may vary Experi mental and clinical observations have actually demonstrated that chlorothiazide and hydrochlorothiazide may add to the

are important in determining clinical manifestations, and that the latter are not merely a consequence of excessive sodium retention Ganglion blocking agents have been employed with some success in the treatment of acute pulmonary oedema, presumably by reducing venoconstriction and the venous return There is no evidence that they effect improvement by increasing sodium and water excretion

Diuretic drugs and their action in heart failure

The physician may avail himself of a wide variety of diuretic agents, but those most commonly employed in the treatment of heart failure fall into the following categories

(1) The organomercurials,
(2) Chlorothiazide and hydrochlorothiazide,
(3) *The carbonic anhydrase inhibitors*,
(4) The xanthines and uracils,
(5) The osmotic diuretics (non electrolytes)

The acid forming salts, notably ammonium chloride, have been extensively used to potentiate the diuretic effect of the parenterally administered mercurial diuretics Carbonic anhydrase inhibitors and the ion exchange resins have also been similarly employed for their tendency to produce hyperchloraemic acidosis and thus increase the effectiveness of the mercurial diuretics The restoration of mercurial responsiveness by corticosteroids, such as prednisone, in oedematous cardiac patients previously refractory to these diuretics has been reported by serveral observers (*11*, *12*) and denied by others (*13*), but the observations are not well controlled

The ideal utilization of diuretics might require exact knowledge of all the sites and mechanisms for renal reabsorption of sodium and water, the sites and mechanisms of action of each diuretic and the sites and mechanisms of abnormal sodium and water *excretion* in the individual patient with heart failure at each stage of his disease Although such knowledge is constantly increasing, it is *far from* adequate to permit fine tailoring of the choice of diuretic or diuretics to the individual patient The following sites and mechanisms may be considered as the basis for increased *excretion* of sodium and water by diuretic drugs (Table 1) Although as a rule the excretion of excessive water may be accomplished by *the increased excretion of sodium*, occasionally excessive water retention requires therapeutic measures independent of an *effect* on sodium

diuretics is secondary to their inhibition of the tubular reabsorption of sodium

The xanthine diuretics as well as the related aminouracils aminometradine (Mictine) and aminoisometradine (Rolicton) also produce a diuresis which is predominantly natriuretic and chloruretic (*20*) However they are of much lower potency than the organomercurials or the chlorothiazides in clinically tolerable dosage Except for the transient increase of glomerular filtration induced by the intravenous administration of aminophyllin the essential diuretic action of the xanthines and of the aminouracils is probably an inhibition of the tubular reabsorption of sodium and chloride (*21*)

The carbonic anhydrase inhibitors as exemplified by acetazolamide (Diamox) are diuretic when administered orally or intra [illegible]

[illegible] increase the excretion of chlorides but considerably augment potassium and bicarbonate excretion (*24*) Refractoriness develops within a day or two after repeated administration because of depletion of body stores of bicarbonate with the development of metabolic acidosis

The chlorothiazide diuretics likewise inhibit carbonic anhydrase [illegible]

and chloruresis although there is also a moderate increase in potassium and bicarbonate excretion (*15 25 26*) Studies of electrolyte excretion when chlorothiazide is given after maximal renal responses to mercurial diuretics or carbonic anhydrase inhibitors suggest that chlorothiazide may have a common site or mechanism of action with the mercurials as regards sodium and chloride excretion and a common mechanism with the carbonic anhydrase inhibitors with respect to increased bicarbonate and potassium as well as sodium excretion but that it may have still a third mechanism for increasing the excretion of sodium and chloride

The baneful effects of heart failure appear to be due to excessive and abnormal distribution of water rather than to the excess of sodium as such As a rule however elimination of excessive sodium by restricting intake and promoting natriuresis serves

in the presence of hypochloraemic alkalosis and that their action unlike that of the organomercurials, is not potentiated by ammonium chloride Whether the apparently additive diuretic effects of these two groups of agents or the apparent effectiveness of one when the other has been ineffective is entirely due to different mechanisms of tubular action is uncertain because of the great variability in the clinical and presumably physiological state of different patients with heart failure and even in the same patient at different times

Although observations relative to the tubular site of action of mercurial diuretics have been variously interpreted in favour of the proximal or the distal tubule, recent studies with the "stop-flow" technique indicate that the proximal tubule is the major site of mercurial inhibition of the tubular reabsorption of sodium (*16*) In view of the evidence that mercurial diuretics and chlorothiazide are additive with respect to their natriuretic and chloruretic effects when each is given in maximal dosage (*17*), and in view of their different effects on free water clearance (*18*), it may be concluded that the chlorothiazides act on the distal tubule if the mercurials act on the proximal or that they act at both sites In the absence of agreement on these points, the decision to use the mercurial diuretics or the chlorothiazides or the combination in clinical practice remains empirical

There is uncertainty also as to whether the primary action of these diuretics is on the chloride or the sodium ion This may be of some practical importance because of the following observations relative to the action and effectiveness of mercurial diuretics Mercurial diuresis commonly results in greater chloride than sodium excretion, and with repeated diuresis hypochloraemic alkalosis n [illegible]

per liter

mercurial

with oedema refractory or inadequately responsive to mercurial diuretics, the administration of ammonium chloride and the production of hyperchloraemic acidosis restore responsiveness to the mercurial diuretics or enhance their potency Furthermore in refractory cases the overall diuretic response to a mercurial diuretic often depends on adequate concentration of chloride in the urine regardless of the sodium concentration Despite these observations there is an increasing trend to the view that tubular sodium transport is the active process and that chloride is secondarily passively reabsorbed (*16*, *19*), and accordingly that increased chloride excretion with mercurial and other

1 cm³ (40 mg) of meralluride (*28*) By similar curves the comparative potency of a variety of diuretics has been determined (*29*) These potencies as determined by dosage response curves are in many instances unacceptable as guides to therapy in clinical practice Thus aminoisometradine (Rolicton), which is of such minor clinical value that I do not use it at all in my practice since I first investigated its therapeutic action is given a potency of 0 7 compared to meralluride with a potency of 1 0 and to chlorothiazide 0 8 and mercaptomerin 0 7 In my experience I found aminoisometradine not to be compared with any effective dose of the latter three agents nor could I find any significant difference in clinical effect between mercaptomerin or meralluride in identical doses despite the considerable difference in assigned potency A major factor in clinical effectiveness not disclosed by dosage response curves is the effectiveness of repeated dosage over a prolonged period of time

Reports of studies of diuretics in patients with congestive heart failure frequently state the clinical diagnosis of the aetiologic type of heart disease but the importance of these aetiological types and other clinical characteristics of the patients under treatment in determining the effectiveness of diuretic therapy has been insufficiently studied The response to diuretic therapy in 1,000 personal cases of heart failure classified according to aetiology is indicated in Table 2

Table 2 *Response to diuretics in 1 000 cases of heart failure according to aetiology*

Type of heart disease	Poor No of cases	Slight No of cases	Good No of cases	Excellent No of cases	Total No of cases
Coronary (ischaemic)					
with hypertension	38	22	54	160	274
without hypertension	53	30	40	175	298
Hypertensive	20	5	18	0	43
Rheumatic	60	33	36	135	264
Cor pulmonale	33	4	9	2	48
Syphilitic	4	0	3	1	8
Congenital	5	2	4	1	12
Bacterial endocarditis	18	3	3	0	24
Hyperthyroid	5	2	8	0	15
Other causes	4	2	8	0	14
Totals	240	103	183	474	1 000

Response to therapy was evaluated in terms of clinical improvement as well as by rapid weight loss and increase in

adequately to eliminate excessive water as well A direct approach to water balance is usually unnecessary and ineffective and normal water intakes up to 3 or even 4 litres daily are properly excreted when sodium balance is controlled In the advanced and refractory stages of heart failure or when heart failure is complicated by certain additional stresses even moderate water intakes cannot be properly excreted and water retention in extracellular fluid may exceed that of sodium It is then that the physician would desire a diuretic with primary or predominant effect on water excretion

The sites and mechanisms responsible for abnormal water retention in such cases of heart failure are uncertain Diminished glomerular and excessive proximal tubular reabsorption of sodium are apparent mechanisms leading to abnormal water retention and these abnormalities can be corrected by the same diuretics which have been listed to promote sodium excretion A diminution of the volume of tubular fluid reaching the diluting segment of the ascending limb of the loop of HENLE and distal convoluted tubule and deficient freeing of water by impaired reabsorption of sodium ion in these areas would reduce the excretion of free water Non electrolyte substances such as urea and mannitol which are only partially or negligibly reabsorbed by the tubules prevent the tubular reabsorption of water in proportion to their concentration in the glomerular filtrate Large doses must be given 20—30 g of urea orally two to five times daily in fruit juices or other fluids or 50—400 g of mannitol in 25% solution intravenously daily Mannitol administration has been complicated by the occurrence of pulmonary oedema even when combined with a mercurial diuretic (27)

Evaluation of diuretics

The choice of a diuretic in clinical practice is based largely on potency provided the incidence of unpleasant side actions or toxicity is minimal The pharmacologist determines relative potency of diuretics on the basis of comparative dosage response curves with sodium and water intakes constant The possibility of differences in response of the experimental animal and the human and between the normal human and the patient in heart failure must be considered In a comparative study of dichlor phenamine a carbonic anhydrase inhibitor and meralluride (Mercuhydrin) the dosage response curves were regarded as significant and as indicating that dichlorphenamide had a potency of 0 5 if the potency of meralluride is taken as 1 0 or that 100 mg of dichlorphenamide was equal in potency to an injection of

with diuretics on ambulant patients with heart failure are much more likely to indicate effectiveness of the diuretic than studies of bed patients in heart failure This applies particularly to reported studies with mildly potent diuretics such as the carbonic anhydrase inhibitors the aminouracils and oral organomercurials whose purported clinical effectiveness is based on observations of ambulant patients seen in outpatient clinics or physicians offices Although many of such patients were reported to have required regular injections of mercurial diuretics at weekly intervals or oftener a supposed indication of the severity of the heart failure I have found that many or even the majority of a large group of such patients are given mercurial injections in a routine manner without critical study of their need In such cases it has been possible to discontinue the mercurial diuretics without significant alteration of their clinical state In others more careful instruction as to sodium restriction in the diet has sufficed to maintain the same degree of control of heart failure as was previously attained with the mercurial injections It is probable that some of the benefits attributed to the less potent diuretics are actually due to dietary control of sodium instituted when the study of the diuretic is begun

Table 4 *Response to diuretics in heart failure*

	Previously untreated No of cases	Previously controlled No of cases	Uncontrolled or refractory No of cases
Poor	0	0	240
Slight	0	0	103
Good	10	61	112
Excellent	38	319	117
Total	48	380	572

Some studies have distinguished between groups of patients with heart failure who had received no treatment prior to the study those who had received treatment with successful clinical control and those who appeared refractory to previous treatment The data in Table 4 show the importance of distinguishing such groups of cases All previously untreated cases in this series experienced an excellent or a good response But many such patients recover spontaneously when the factor which precipitated the heart failure is controlled or subsides and many others respond to digitalis and sodium restriction without the use of diuretics Previously controlled patients likewise respond readily but many in this group were found to require less vigorous or less frequent

urinary output and in many cases by degree of natriuresis which agreed almost uniformly with the other criteria. Cases with atrial fibrillation and rapid ventricular rate in which digitalis played a major obvious rôle in clinical improvement are not included. Excellent results were obtained in the majority of cases of coronary (ischaemic) heart disease and rheumatic heart disease with no remarkable difference whether or not hypertension was present in the former category. The substantial number of patients in whom a poor or only slight response was obtained in both of these large categories despite the most efficient use of the most effective diuretic agents indicates that other clinical factors besides aetiology are decisive in determining the diuretic response. The relatively small category termed hypertensive includes young individuals in whom it was very unlikely that coronary (ischaemic) heart disease was an important factor and usually denoted accelerated (malignant) hypertension frequently with some impairment of renal function. The diuretic response was usually poor. It will also be noted that the response of patients with heart failure secondary to bacterial endocarditis was also generally poor. In cases of heart failure with cor pulmonale the diuretic response was often poor until infection and bronchial obstruction were alleviated. Frequently in all categories a good diuretic response and significant clinical improvement are not obtained until associated or complicating factors are corrected or abolished. Thus, a diuretic may appear ineffective at the time of the complication and produce an excellent result shortly after the complication is gone.

Table 3 *Comparative response to diuretics of ambulant and bed patients*

Type of case	Poor No of cases	Slight No of cases	Good No of cases	Excellent No of cases	Total No of cases
Ambulant	13	82	153	454	702
Bed patient (hospital or home)	227	21	30	20	298
	240	103	183	474	1 000

A comparison of the diuretic response of ambulant and bed patients discloses the importance of the clinical state on the effectiveness of diuretics (Table 3). The ambulant patients were those who came to my office for consultation, the bed patients were likewise seen in consultation but were too ill to come to my office. The nature of the clinical state is usually such that studies

diuretics are used almost exclusively in the vast majority of cases of heart failure Furthermore the diuretics used for heart failure are essentially identical with those used in other diseases charac terized by abnormal sodium and water retention and oedema Mercurial diuretics administered by injection remain the mainstay of diuretic therapy in my practice with the chlorothiazide drugs employed in a supplementary rôle This is based on the experience that if a diuretic is necessary at all it is best to use the most potent diuretic, provided of course that it is relatively free of toxicity or side actions It is less efficient to use mild diuretics for milder degrees of heart failure and to reserve the mercurials only when heart failure is very severe or refractory to other diuretics With rare exceptions the mercurials administered by injection remain the most effective diuretics available The need for injection remains the major disadvantage of these agents and the most efficient of the oral mercurial diuretics chloromerodrin (Neohydrin) is not a satisfactory substitute Although in my experience the chlorothiazide drugs do not have quite the diuretic effectiveness of the injected organomercurials in some patients, their effectiveness by mouth is a sufficient advantage, under many circumstances, to make them desirable for long term treatment and for treatment between injections of mercurial diuretics When so used they have sometimes undoubtedly effected more complete dehydration of excessive fluid than seemed possible with the mercurial injections alone This may be due to two factors The intervals between mercurial injections are generally long enough to permit some reaccumulation of fluid in many cases This is prevented by daily or almost daily administration of the chlorothiazide compounds I have been able to accomplish the same effect by increasing the frequency of mercurial injections Secondly, mercurials tend to lose their efficacy with chloride depletion whereas this has not been apparent with the chloro thiazides But this disadvantage of the mercurials is readily over come by the judicious administration of ammonium chloride Nevertheless there are many patients who need not be seen by the physician as often as mercurial injections would be required to maintain maximal clinical improvement For these the chloro thiazide compounds have proved extremely valuable, but I have only occasionally found them to obviate completely the need for mercurials

Chlorothiazide is most commonly given in doses of 500 mg once or twice daily, hydrochlorothiazide in doses of 50 mg once or twice daily The emphasis on the greater potency of the latter,

diuretic therapy than they had been receiving In many such patients continued control of heart failure with a new diuretic may have no relation to the tested diuretic Even in the group of patients previously regarded as refractory an excellent result was obtained in somewhat more than 20% and a good result in another 20% Although in some cases this was accomplished by a more effective use of mercurial diuretics in combination with adjuvants in most the improvement was due to the removal of complicating factors which interferred with a diuretic response or to a more careful control of the dietary intake of sodium

Table 5 *Diuretic response according to manifestations of left and right heart failure*

	Poor No of cases	Slight No of cases	Good No of cases	Excellent No of cases	Total No of cases
I Left heart failure					
A Dyspnoea nocturnal dyspnoea	0	0	7	31	38
B Dyspnoea rales	4	8	45	199	256
C Orthopnoea hydro *thorax*	*5*	*7*	*24*	*12*	*48*
II Right heart failure					
A Oedema hepato *megaly*	91	40	95	230	456
B Tricuspid regurgitation	32	22	7	2	63
C *Ascites*	108	26	5	0	139

The diuretic response among these 1,000 patients with heart failure was also correlated with clinical manifestations of left and right heart failure (Table 5) A striking number of clinical successes with diuretics is found among patients with pure left heart failure i e among patients without hepatic enlargement or gross fluid retention as indicated by oedema The incidence of successful diuresis is quite low in patients with frank tricuspid regurgitation especially when associated with ascites These patients form a special group in that consultation was generally sought because they had already been found to be refractory to treatment The presence of ascites does not necessarily denote as poor a therapeutic response to diuretics as is indicated by these data

The practical use and choice of diuretics

Much as physicians would like to choose specific diuretics for specific physiological and clinical disturbances, only one or two

manifestations are caused by heart failure It has been reported that the chlorothiazides may be effective in patients who do not show a diuretic response to mercurial diuretics I have never seen such an occurrence provided that the mercurial was given after a preparatory course of ammonium chloride However, I have frequently seen patients in whom the chlorothiazides evoked an inadequate diuresis and permitted the resurgence of previously controlled heart failure which was then rapidly controlled by the injection of a mercurial diuretic Examples are shown in the following two cases

control followed an intramuscular inject on of 2 cm³ of mercaptomerin

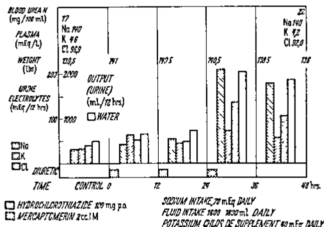


Fig 2 Effect of hydrochlorothiazide and mercaptomerin in sequence

In the second case which concerns a 62 year old man with mitral stenosis whose dyspnoea was controlled and whose attacks of pulmonary oedema were prevented by digitalizat on 25 meq sodium intake da ly and mercur al inject ons every three or four weeks an increase of sodium intake to 70 mill equivalents daily resulted in recurrence of symptoms which could be promptly alleviated or prevented by more frequent mercurial injections

mg for mg is of no practical importance to the physician or patient unless the cost of a 50 mg tablet of hydrochlorothiazide is substantially less than the cost of a 500 mg tablet of chlorothiazide When the use of these drugs is prolonged I often omit the diuretic two days each week or prescribe it only on alternate days Tolerance does not appear to develop when the patient becomes refractory it is usually due to some other cause As with the mercurials hypokalaemia and less frequently hypochloraemic alkalosis may develop after continued use of the chlorothiazides This may be corrected by withholding the drug for a few days provided the food intake is normal Partly because of its greater effect in promoting potassium excretion and partly because of its more frequent and prolonged use chlorothiazide more often than mercurial diuretics is accompanied by potassium depletion This is especially likely to occur in patients with anorexia or diarrhoea and those receiving corticosteroid therapy at the same time The concurrent administration of fruit juices and potassium salts is desirable but these often lead to diarrhoea which more than negates the advantage of these substances Potassium chloride may then have to be administered intravenously I have been unable to substantiate the claim that hydrochlorothiazide produces a significantly smaller loss of potassium than chlorothiazide The development of hyperuricaemia has frequently been noted and this is asymptomatic as a rule However I have seen two patients in whom both chlorothiazide and hydrochlorothiazide regularly produced attacks of gout until the patients refused any further experimental observations In one of them meralluride occasionally induced gout Azotaemia has occasionally occurred or increased significantly with the use of the chlorothiazides but only as a rule where there was reason to suspect some underlying renal impairment The incidence of arrhythmias due to digitalis toxicity has appeared to increase notably as a result of chronic chlorothiazide therapy without adequate correction of potassium depletion

Reported studies leave some doubt as to the relative efficacy of the injected mercurial diuretics and the chlorothiazide compounds There are many cases of heart failure in which the chlorothiazide compounds are no substitute for the mercurials especially when treatment is initiated When used to determine whether heart failure or bronchopulmonary disease is responsible for dyspnoea cough and rales at the bases of the lungs chlorothiazide frequently fails to induce the dramatic rapid diuresis and clinical improvement effected by a mercurial injection when the

compounds have also been effective although less rapidly and less consistently Whether or not in such cases there is a measurable amount of excessive extracellular or intravascular fluid in the thorax or elsewhere the modest diuresis and weight loss effected by sodium restriction and mercurial diuretics almost always affords rapid relief as seen in the following case

This concerned a 45 year old woman with mitral regurgitation with a six weeks history of paroxysmal nocturnal dyspnoea and orthopnoea who had not responded to digitalis therapy and was regarded as having psycho

Diuretics in intractable heart failure

When heart failure appears intractable physicians commonly make desperate efforts to obtain more effective diuretics than those they have been using They often resort to new and less effective ones than the mercurials to which the patient appears refractory In many cases the difficulty is due to an error in the diagnosis of heart failure or to failure to recognize that the unmitigated symptoms and signs are due to some associated disease or complication such as pulmonary embolism bronchopneumonia myocardial infarction overdigitalization ammonium chloride acidosis or internal bleeding from anticoagulants Sometimes the proper approach to therapy is not more vigorous diuresis but the elimination of some remediable factor responsible for the heart failure or correction of the basic aetiologic disease Perhaps the single most common effective therapy in supposed cases of unresponsive heart failure is a stricter reduction in sodium intake or stricter enforcement of the prescribed sodium restriction In patients with heart failure sinus rhythm and tachycardia it is common to force digitalis therapy to toxicity in an effort to slow the heart rate and control symptoms Overdigitalization is often responsible for unresponsiveness to mercurial diuretics Diuretics may be ineffective until pleural and abdominal effusions are tapped or until recurrent pulmonary embolism is controlled by anticoagulant therapy or inferior vena caval ligation

When all other factors have been controlled attention may be directed to the diuretic therapy as such The addition of the chlorothiazide drugs to the mercurials may result in more effective

On the other hand hydrochlorothiazide produced only a moderate diuresis without substantial weight loss and without control of the increasing respiratory distress which was rapidly alleviated by mercaptomerin intramuscularly

Many patients who take the chlorothiazides regularly have frequently cheated with respect to their allotted, restricted sodium intake believing they could depend on extra doses of chlorothiazide as the diabetic increases his insulin dose with excessive carbohydrate intake This procedure has been unfortunate in that the chlorothiazide did not prevent or eliminate the water retained, which on the other hand was easily eliminated by a mercurial injection Nevertheless despite occasional exceptions, chlorothiazide and hydrochlorothiazide are effective and very useful diuretics and in many patients can probably completely replace the mercurial diuretics which must be administered by injection

Among the indications for diuretic therapy, pure left sided heart failure without physical signs of congestion in the lungs is a condition which appears to be inadequately treated I am referring particularly to patients who are able to carry on their occupation during the day but suffer from orthopnoea or attacks of distressing

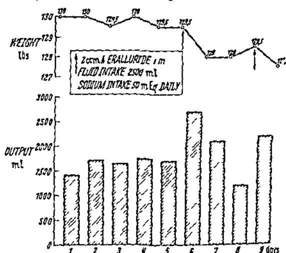


Fig 3 Effect of diuretics in left heart failure (paroxysmal nocturnal dyspnea)

in the lungs

nc

ices

I prefer the injection of mercurial drugs, but the chlorothiazide

improved diuresis and a weight loss of 2 lbs (Fig 4) There was no further

induced corresponding diuresis with a progressive weight loss of 12 pounds between the fifth and the tenth day and a good clinical response

Electrolyte and water disturbances

Hypochloraemic alkalosis hypokalaemia hyponatraemia and hyperchloraemic acidosis occur during the course of heart failure and have important implications with respect to the use of diuretics (*31*) They occur as a rule with severe advanced heart failure *Hypochloraemic alkalosis is usually readily corrected by* the careful administration of ammonium chloride and the temporary discontinuance of chloruretic diuretics Drugs and other factors which may have produced anorexia or vomiting and interfered with normal replacement of excreted chlorides should be eliminated Potassium depletion is probably the electrolyte disturbance most commonly overlooked in heart failure This is due in part to its existence even when the plasma potassium is normal Almost all effective diuretics lead to increased potassium loss especially the carbonic anhydrase inhibitors and to a lesser extent the chlorothiazide compounds Anorexia and nausea are frequently responsible for failure of replacement of urinary potassium losses, and an additional potassium loss results from excessive catharsis or from continued low grade and therefore overlooked diarrhoea which is often due to drugs such as excessive digitalis to potassium salts and to oral antibiotics or to excessive intake of fruit juices The simultaneous administration of corticosteroids may contribute to potassium depletion Potassium depletion may have to be corrected by the intravenous administration of potassium chloride when anorexia and diarrhoea are present From the point of view

diuresis The intravenous administration of 0 5 g of aminophylline an hour or two after the mercurial injection may be helpful But the most effective measure is the use of ammonium chloride and Diamox to produce a hyperchloraemic acidosis prior to mercurial injections as described by RUBIN and BRAVEMAN (30) It is important to withhold the injection of the mercurials until the concentration of chloride in the urine exceeds 40 milliequivalents per liter The Diamox is discontinued before the mercurial is given and the ammonium chloride and daily injections of the mercurial are continued so long as there is a brisk diuretic response The gastro intestinal disturbances associated with ammonium chloride administration and the uncertainty of absorption are well known At the suggestion of Dr RUBIN I have used lysine monohydrochloride which has provided adequate chloride levels without discomfort to the patient The following cases indicate the use of the method of ammonium chloride Diamox and mercurial diuretic in patients who had been unresponsive to mercurial diuretics alone or in combination with uncontrolled three day courses of ammonium chloride

A 45 year old man with idiopathic hypertrophy of the heart and heart failure was suffering from progressive and intractable dyspnoea especially at night At first chlorothiazide was added to the mercurial with a slightly

MEDICATION	↓ x	x		↓ x	x	x	↓ ▲ ■ x	▲ ■ ●	▲ ■ ●	▲ ■ ●	▲ ●	↓ ▲ ●	↓ ▲ ●	
BLOOD UREA N (mg/100ml)	18					23					37			46
PLASMA (mEq/L) Na	118					120					122			132
K	4.4					4.2								4.3
Cl	86					84					72			104
pH	7.42										7.28			7.34
URINE Cl (mEq/L)	22	34	72	12	34	14	22	34	38	46	74	72	122	128
OUTPUT (URINE) (mL/24 hrs)	760	1450	920	860	1540	800	1050	960	1040	1060	870	1700	1620	1030
WEIGHT (lbs)	193	191	191	191	192	192	190	189	187	185	176	185	180	175
DAY	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

↓ MERCAPTOMERIN 2cc IM
▲ AMMONIUM CHLORIDE 3gm t.i.d.
■ ACETAZOLEAMIDE 500 mg p.b.i.d.
x CHLOROTHIAZIDE 500 mg p.b.i.d.
● POTASSIUM CHLORIDE, 1gm t.i.d.
SODIUM INTAKE 20 mEq DAILY
WATER INTAKE 2000 mL DAILY

Fig 4 Effect of ammonium chloride and acetazoleamide on mercurial diuretic

t a de as compared w l o o a de a u a o ge dura o o a on o the former have not been substant ated thus far n my exper ence

ntravenously adm nistered are used almost exclus vely to potent ate the effect of the njected me c al diuret cs Drugs wh ch are reported to nh b t the act on of aldosterone such as the sp ro actones are capable of

of this discussion of the use of diuretics, the recognition and correction of potassium depletion is important because such depletion is often responsible for deterioration of the patient's

diuretics, or to administer diuretics and digitalis with excessive vigour in a fruitless effort to obtain clinical improvement Hyperchloraemic acidosis is usually due to prolonged and excessive ammonium chloride therapy sometimes in combination with acetazoleamide and cation exchange resins The resultant clinical picture is sometimes misinterpreted as refractory heart failure

Hyponatraemia is common in severe, advanced heart failure has been frequently held responsible for the intractability of heart failure and has been attributed to sodium depletion caused by excessive diuretic therapy Sodium depletion is responsible for a small minority of the cases of hyponatraemia, when present it is the result of one or more of the following profuse diuresis at frequent intervals combined with restricted sodium intake repeated thoracenteses or paracenteses of large quantities of ascitic fluid diarrhoea or extreme sweating in a hot climate or combinations of these Removal of the cause and the cautious administration of hypertonic sodium chloride are indicated in such cases But in most cases of hyponatraemia diuretics have been ineffective there is no apparent reason for excessive sodium loss and the hyponatraemia is apparently due to dilution by abnormal water retention in patients with greatly restricted sodium intake but with water intake ad libitum In such patients water excretion is greatly impaired Hypertonic sodium chloride may, with ... and it

... ypo

... less

... gime

previously described If these measures are ineffective, urea in doses of 50—100 g in a 25% solution may be given orally several times daily The use of intravenous mannitol in 20% solution has also been tried (27)

Summary

Résumé

L ut l sat on des d urét ques dans l nsuff sance card aque do t etre

[illegible]

par vo e ve neuse s emplo ent presque un quement po r augmenter

[illegible]

Bibliography

1 HANENSON I B B GOLUBOFF J GROSSMAN R F WESTON and L LEITER C rculat on 13 24_ (19 6)
2 WHITE A C G RUBIN and L LEITER J Cl n Invest 30 1?8? (19?1)

Résumé

L ut l sat on des d urétiques dans l insuff sance card aque do t être

Les d urét ques mercuriels administrés par vo e parentérale sont les

th azide sont semblables dans leur action et leurs effects b en que l activité

par voie ve neuse s emplo ent presque uniq ement po r a gmenter

L emploi des l urét q ies pour le tra tement de l insuffisance card aque rebelle fa t l objet d une d scussion et l on cite divers exempl s

Bibliography

1 HANENSON I B B GOLUBOFF J CROSSMAN R F WESTON an l L LEITER Circulation 1? 24? (19 ?)
2 WHITE A C G RUBIN and L LEITER J Cl n Invest 30 1287 (1951)

HOLLANDER I do not know whether the explanation that was just

natriumarm ernahrt worden sind wenn also d e endogene Aldosteron Produktion bereits angest egen ist D es wurde doch sehr fur einen antago n stischen Effekt zum Aldosteron sprechen und n cht fur eine unspezifische Wirkung

HOLLANDER Our init al studies with spirolactones were in hypertensive subjects without heart failure When we found that the compounds produced

diuretic response to the spirolactones while receiving a moderately high sodium intake

WEWALKA An der 1 Medizinischen Klinik in Wien haben wir seit

Hydrochlorothiazid u a weil die Wirkung langer oft 24—48 Std anhält

HERKEN M ch interess ert folgende Frage Besteht eine klare Beziehung zwischen der Intens tät der Natriumretent on und dem Wirkungsverlust der Diuretica den man be Patienten m t schweren kardialen Ödemen oft beobachtet hat? Ich möchte die Frage noch etwas präzisieren

3 LAMDIN, E, C R KLEEMAN, M RUBINI and F H EPSTEIN J Clin Invest 35, 386 (1956)
4 MURDAUGH, H V, JR J Clin Invest 35, 726 (1956)
5 LUETSCHER, J A, JR, and B B JOHNSON J Clin Invest 33, 1441 (1954)
6 ULICK, S, J H LARAGH and S LIEBERMAN Transact Ass Amer Physicians 1958, 225
7 *GAUNT, R, A A RENZI and J J CART J Clin Endocr 15, 621 (1955)*
8 BARTTER, F C Metabolism 5, 369 (1956)
9 RENOLD, A, J CRABBE, L HERNANDO AVEND, D NELSON, E ROSS, K EMERSON and G THORN N England J Med 256, 16 (1957)
10 LIDDLE, G W Science 126, 1016 (1957)
11 CAMARA, A A and F R SCHEMM Circulation 11, 702 (1955)
12 REIMER, A Bull Johns Hopkins Hosp 98, 445 (1956)
13 GREENE, M A, A GORDON and A J BOLTAX. Circulation (in press)
14 MUDGE, G H, and I M WEINER Ann N Y. Acad Sc 71, 344 (1958)
15 LARAGH, J H Ann N Y Acad Sc 71, 409 (1958)
16 PITTS, R F Amer J Med 24, 745 (1958)
17 PITTS, R F, F KRUCK, R LOZANO, D W TAYLOR, O P. A HEIDENREICH and R H KESSLER J Pharmacol Exper Therap 123, 89 (1958)
18 HEINEMANN, H O, F H DE MARTINI and J H LARAGH Amer J Med 26, 853 (1959)
19 BERLINER, R W Ann N Y Acad Sc 71, 324 (1958)
20 FORD, R V, J H MOYER, C A HANDLEY, C SPURR and J B ROCHELLE III Amer J Med Sc 234, 640 (1957)
21 DAVIS, J O, and N W SCHOCK J Clin Invest 28, 1459 (1949)
22 MAREN, T H, E MAYER, and B C WADSWORTH Bull Johns Hopkins Hosp 95, 199 (1954)
23 GILMAN, A Ann N Y Acad Sc 71, 355 (1958)
24 FRIEDBERG, C K, M HALPERN and R TAYMOR J Clin Invest 31, 1074 (1952)
25 BEYER, K H Ann N Y Acad Sc 71, 363 (1958)
26 *FORD, R V, and J B ROCHELLE J Laborat Clin Med 53, 53 (1959)*
27 BERNSTEIN, L M, B BLUMBERG and M C ATKIN Circulation 17, 1013 (1958)
28 [illegible] J B III, J H MOYER and R V FORD Amer J Med [illegible] (1956)

Diskussion

[illegible] erwähnten diuretischen [illegible] ft, [illegible] die [illegible]

werte annehmen,

[illegible]

diuretic response to the spirolactones while receiving a moderately high sodium intake

WEWALKA: An der 1. Medizinischen Klinik in Wien haben wir seit [illegible]

[illegible] Hydrochlorothiazid u. a., weil die Wirkung länger, oft 24—48 Std., anhält.

HERKEN: Mich interessiert folgende Frage: Besteht eine klare Beziehung zwischen der Intensität der Natriumretention und dem Wirkungsverlust der Diuretica, den man bei Patienten mit schweren kardialen Ödemen oft beobachtet hat? Ich möchte die Frage noch etwas präzisieren

Wahlt man eine Gruppe von Patienten aus die bei einer definierten Diat mit etwa 30 mval Natrium pro Tag eine ausgegl chene Bilanz ze gen und

SCHWIEGK Es ist ja d e Wirkung bestimmter Diuret ca au n ... abhangig von der sonstigen Situation des Mineralstoffwechsels

mussen

SCHWIEGK Der Padiater kann die Trinkmenge festlegen aber beim Erwachsenen reguliert sich das spontane Durstgefuhl und damit die Wasserzufuhr nach der Natriumzufuhr und retention Wenn kein Natrium zugefuhrt wird verschwindet der Durst und man braucht auch wenig zu trinken Nimmt man viel Natrium zu sich bekommt man Durst und trinkt

bildung

MULLER In bezug auf die Frage von Prof HERKEN konnen wir sagen daß wir in den letzten drei Jahren bei allen Herzpatienten den Natrium

[illegible] dann wenn die [illegible] unter 10 [illegible] die

very acute changes

HOLLANDER I hate to interrupt you Dr FRIEDBERG On a 200 mg sodium intake do you think you can form oedema?

CH. K. FRIEDBERG: Yes We cannot use the fact that this patient only excretes 10 meq of sodium as indicating that he will not respond when he does have or forms oedema

MULLER: I did not want to imply that patients with a low urinary sodium never respond, however, the urine sodium is for us a valuable prognostic sign

CH. K. FRIEDBERG (referring to a slide of Dr MULLER) The other point here also Here is a fall, it is true that there is some rise in weight, and then at this point, you gave another diuretic, an oral diuretic Is there any evidence that a mercurial diuretic given at this point would not also result in a good response?

MULLER The point is not that the diuresis does not occur, but the point is that you must already resort to a second trial, because you had a rebound phenomenon

CH. K. FRIEDBERG But why not resume the same diuretic?

MULLER But why not take a diuretic with a more prolonged action? Maybe you then need only one dose instead of two

CH. K. FRIEDBERG Well, I agree with that My point is that there are many patients who experience a good diuresis, who then begin to reaccumu [illegible]

[illegible]

slower, less dramatic chlorothiazide diuresis to make [illegible] differentiation In such cases, I find a mercurial advantageous But if your point is that you can get exactly the same result with a chlorothiazide in a given patient, as you do with the mercurial, then I agree with you that the chlorothiazide should be used But in many patients this is not possible

MULLER There is one difference We noticed that the response to the mercurial diuretics seems to be more acute, lasting only one or two days, [illegible] we get a [illegible] I think is [illegible] the highest

CH. K. FRIEDBERG: No I said the most effective I do not mean [illegible]

[illegible] mild diuretic I do not include [illegible] many patients they are as effective as the mercurials In such cases, I certainly would say that they fall in the same class of potency as the injected

mercurials, and I would use them But there are many cases in which the chlorothiazides cannot be classed with the injectable mercurial diuretics

MARTINI Ich habe noch eine Frage zur Wasserzufuhr Prof FRIEDBERG sagte ja in seiner Jugendzeit wäre es grundsätzlich so gewesen daß die Patienten auf verminderte Flüssigkeitszufuhr gesetzt wurden Jetzt sei es oft umgekehrt Er aber dringt auf die Anweisung daß die Flüssigkeitszufuhr gleichzeitig beschränkt werden muß Das bringt uns auf das was Sie Herr Prof SCHWIEGK vorhin sagten Sie meinten die Natriumzufuhr reguliere die Wasserzufuhr Das trifft sicher für die meisten Fälle auch zu Ich glaube aber, manche Patienten trinken auch aus Gewohnheit und nicht nur nach dem Durstempfinden Sie sind an eine bestimmte Trinkmenge gewöhnt und man hat oft Schwierigkeiten diese Kranken auf einer eingeschränkten Flüssigkeitsmenge zu belassen selbst wenn die Salzzufuhr strikt auf weniger als 1 g Kochsalz pro Tag vermindert wird Wenn diese Kranken eine verminderte Wasserausscheidung haben und mehr trinken als sie ausscheiden, kommt es schnell zu einer Verdünnungshyponatriämie

HUNGERLAND Ja und was passiert nun mit ihnen?

MARTINI Sie verdünnen laufend ihren Elektrolytbestand Freilich wird nicht jeder Kranke mit Cirrhose der von vornherein weniger als 10—15 maq pro Tag im Harn ausscheidet das Hyponatriämiesyndrom entwickeln, aber nahezu alle die das Syndrom entwickelten waren unter denen die weniger als 10—15 maq pro Tag ausschieden Man muß selbstverständlich unterscheiden zwischen Patienten die vor der Krankenhausaufnahme bereits längere Zeit natriumarm ernährt waren und dadurch eine verminderte Harnausscheidung haben und den Patienten die bei normaler Zufuhr eine extrem verminderte Natriumausfuhr aufweisen Hier decken sich unsere Erfahrungen genau mit denen von Herrn MÜLLER

Ich habe noch eine andere Frage an Prof FRIEDBERG Wie entscheiden Sie welches Diureticum Sie wann und wem geben? Ich glaube dies ist eine wichtige praktische Frage Ich versuche durch die primäre Natriumbestimmung im Harn herauszufinden wem ich ein Quecksilberdiureticum geben kann und wem nicht Ist die primäre Natriumausscheidung stark vermindert d h unter 10—15 maq so vermeide ich die Quecksilberverabfolgung in jedem Falle Schon nach der ersten oder zweiten Salyrganinjektion kann man in diesen Fällen einen Anstieg des Reststickstoffes beobachten

CH. K. FRIEDBERG I agree with your point about the low sodium excretion when patients have not been particularly restricted in their diet These are usually patients with a very low glomerular filtration rate and I think they form a special category With respect to the choice of a diuretic in a patient who has hyponatraemia I presume that with the refractory type of patient with the dilution type of hyponatraemia the management is difficult I indicated that I still prefer the mercurial diuretic Unfortunately it is often ineffective in this type of patient and there is little danger of getting too wonderful a result I would be very pleased in these cases if I could give a mercurial and get the kind of response we saw on this last slide These are the patients who are sometimes found to be inadequately restricted with respect to sodium intake and when they are put to bed and their diet is controlled they are not refractory at all In most such cases my emphasis is not on the choice of diuretic my approach is to the whole patient There are other reasons why these patients are refractory A good result is obtained when these causative factors are controlled But if no such factors can be found, then I think the most effective method has been to restrict the water intake and to give them mercurial injections following this acidotic chloride

cycle. This cycle has been very helpful in my hands. I do not understand why there is such a good correlation between the chloride output in the urine and the response to the mercurial. The correlation of diuretic effectiveness is not quite so good with the level of chloride in the blood or the pH in the blood. Nevertheless, the diuretic effectiveness appears to be related to acid secretion by the tubule cells. Whatever the explanation, empirically a high urinary chloride excretion in this regime is a good guide to effective mercurial diuresis.

SCHWIEGK: Darf ich noch einmal kurz auf die praktisch wichtige Frage der Wasserzufuhr zurückkommen? Herr FRIEDBERG hat ja geschildert, daß jahrzehntelang die gängige These war: Zur Ödemverminderung wenig Flüssigkeitszufuhr. Dabei kamen die Patienten in den Zustand der hypertonischen Dehydratation, fühlten sich sehr schlecht und hatten immer Durst. Dann sind die Versuche von SCHEMM sehr interessant gewesen. Er hat bei ödematösen Herzkranken große Flüssigkeitsmengen, bis zu 8 l pro Tag gegeben, und man kann sagen, daß dies in den meisten Fällen zumindest nichts geschadet hat. Die meisten Patienten haben dabei eine Steigerung der Diurese bekommen, die Ödeme haben sich zurückgebildet. Allerdings sind dann auch Fälle publiziert worden, bei denen sich eine Hyponatriämie entwickelt hat. Hierbei handelt es sich fast immer um schwerst dekompensierte Herzkranke. Diese schwerst dekompensierten Herzkranken, die monatelang in unseren Kliniken liegen, stellen aber nicht das Hauptkontingent der Herzkranken dar, sondern nur etwa 1%. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Herzkranken mit Ödemen kann man sagen, daß die ausreichende Restriktion der Natriumzufuhr genügt, um die spontane Wasserzufuhr auf das zulässige Maß einzuschränken. Dies hängt mit der Beziehung zwischen Adiuretinproduktion und Serumosmolarität zusammen, wie Herr BUCHBORN festgestellt hat. Wenn diese Patienten auf Grund ihrer Trinkgewohnheiten oder aus anderen Gründen mehr Wasser trinken, bei kochsalzarmer Ernährung natürlich, dann wird dieses Wasser, wenn auch etwas verzögert, einwandfrei ausgeschieden; verzögert deshalb, weil die getrunkene Flüssigkeit bei Vorliegen von Ödemen sich auf einen größeren extracellulären Raum verteilt und daher zu einer geringeren Senkung der Serumosmolarität und damit auch zu einem geringeren Absinken der Adiuretinproduktion führt. Das ist aber anders bei Patienten mit sehr kleinem Glomerulumfiltrat, deren Harnmengen klein sind und sich auch nicht mehr steigern lassen, insbesondere beim Vorliegen einer Schrumpfniere. Dann führt die Zufuhr von 2—3 l Wasser täglich bei einer Harnmenge von etwa 500 cm³ selbstverständlich zu einer Hyponatriämie. Wir haben in der Literatur tatsächlich eine ganze Reihe von veröffentlichten Befunden, daß den Patienten bei einer täglichen Harnmenge von 500 cm³ 3—4 l Flüssigkeit zugeführt wurden. Ob diese Flüssigkeitszufuhr wirklich dem spontanen Durstgefühl entsprach, muß ich dahingestellt sein lassen. Wir haben den Eindruck, daß dies besonders in den heißen Gegenden, und z. T. auch in Amerika, der Fall ist, wo die Patienten sehr viel schwitzen und dabei viel Wasser abgeben. Da sie viel trinken, kommen sie bei niedriger Natriumzufuhr in den Z[illegible]
Wasserintoxikation wie die Heizer und [illegible]
wird von den Autoren eine [illegible]
1,5 l pro Tag vorgeschlagen, w[illegible]
halten. Ich habe mich seit der [illegible]
restriktion durchführen, nie ge[illegible] eine
zusätzliche Einschränkung der [illegible]zufuhr anzuordnen. Wenn wir allerdings zusätzliche Maßnahmen durchführen, die zu einer Hypovolämie und

zu einem „vascularen" Durst fuhren wie Ascitespunktionen, Pleurapunktionen oder wenn infolge von Erbrechen, Durchfällen oder Glucoseinfusionen zusätzliche Natriumverluste eintreten dann kann es zu einer Hyponatriamie kommen Von ernsthafter Bedeutung fur den Organismus sind aber doch nur sehr erhebliche Hyponatriämien

RICHTERICH I am sorry to say Dr FRIEDBERG that our experiences with chlorothiazide and hydrochlorothiazide in the treatment of congestive heart failure are entirely different from yours In 1958 and 1959 we have treated approximately 120 patients with chlorothiazide and about 70 patients with hydrochlorothiazide[1] We encountered at least 20 patients who were resistant to mercurial diuretics in the absence of a hypochloraemic alkalosis and who responded to chlorothiazide or hydrochlorothiazide The maximal response as measured by the increase in sodium excretion after these newer drugs is equal to that after 2 ml of a parenterally administered mercurial diuretic We also differ in our conception of optimal diuretic therapy You prefer intermittent administration of a maximally effective diuretic We feel that the "undulations" of the patient between dehydration and an oedematous state are subjectively very uncomfortable and we therefore prefer daily administration of very low doses of one of the newer orally administered diuretics We usually start off with a daily dose of 25 mg of hydrochlorothiazide More than 80% of the patients with congestive heart failure will lose their oedema on this dose and we very rarely had to go up to 50 mg per day With these low doses we have not yet observed any cases of hypopotassaemia For experimental purposes and under balance conditions we have also tried to omit the low sodium diet and to treat the patients exclusively by hydrochlorothiazide beginning with 25 mg per day and adjusting the dose again to the individual needs of the patients We were prompted to undertake this experiment for three reasons 1 we feel that electrolyte disturbances will be rarer if the salt intake is normal 2 the secondary hyperaldosteronism present in patients with congestive heart failure will be prevented by an adequate salt intake 3 many patients will cheat and try to avoid a low sodium diet anyway We were very surprised to see that the oedemas of these patients disappeared just as fast with hydrochlorothiazide alone as they did if sodium restriction was added In these 18 patients no electrolyte disturbances were seen and no diuretic fastness developed up to 3 weeks It should nevertheless be stressed that these studies were done for trial purposes and that at the present time there is no valid information available which definitely shows that salt restriction can be omitted

SIEGENTHALER Untersuchungen der Kaliumausscheidung bei Herzpatienten unter Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid Therapie zeigen nach unseren Erfahrungen unter Hydrochlorothiazid eher eine geringere Kaliurese Während wir bei der Behandlung hamodynamischer Herzinsuffizienzen mit Chlorothiazid zweimal das Auftreten einer energetisch dynamischen Herzinsuffizienz beobachten konnten war dies unter Hydrochlorothiazid nie der Fall Ein definitives Urteil uber Unterschiede in der Kaliurese kann jedoch erst an einem größeren Material aufgezeigt werden

---

[1] RICHTERICH R Schweiz med Wschr 88, 906 und 931 (1958), RICHTERICH R Therap Umschau 16, 12 (1959) RICHTERICH R Klin Wschr 37, 355 (1959) RICHTERICH R P SPRING u H THONEN Schweiz med Wschr 89, 353 (1959)

SCHWIEGK Vielleicht *sollte man noch das Problem der schnellen oder* langsamen Entwässerung anschneiden Die schnelle Entwässerung mit den Quecksilberdiuretica ist ja wie man aus der Literatur weiß belastet durch die Gefahr des Auftretens von Thromboembolien Und manche Ärzte sind der Meinung daß man mit einer protrahierten Entwässerung diese Gefahr vermindern kann

CH K FRIEDBERG I should like to make one point about thrombo embolism due to mercurial diuretics which has been mentioned so many

SCHWIEGK Wenn man die Quecksilbertherapie so gestaltet daß man ... mboembolie ... ica Ist es ... weil man ... en kann?

KRÜCK It was our experience that the diuretic effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide diminishes when the sodium intake is restricted too much The first slide shows a good diuretic response to 50 ... 10–20 meq per day ... ust in

HUNGERLAND Wie erklären Sie daß das Gewicht nicht zugenommen hat als Sie 3—4 g Kochsalz gaben?

KRÜCK Das Diureticum war in der Lage die Kochsalzzufuhr zu kompensieren

CH K FRIEDBERG I would say in general that the fact that a patient is given 3 g of salt and continues to respond to diuretics does not mean that

ht

ll

just as many patients get along without any diuretics and with only a modest restriction of sodium intake.

HOLTMEIER: Man sollte zunächst klären, was wir unter einer Natrium- oder Kochsalzreduzierung verstehen. Wenn man auf 3 g NaCl reduziert, verabreicht man schon eine „kochsalzarme" Kost, d. h. Sie haben die Patienten also nicht salzreich behandelt. Wenn ich unsere Untersuchungen mit denen von Prof. SARRE vergleiche, der etwa 1000 Fälle untersuchte, denen eine salzarme Diät verordnet war, kommt man zum Ergebnis, daß nur 4% bis 5% aller ambulanten Patienten eine NaCl-Diät unter 1 g einhielten. Wir kommen auch in der Klinik, wenn wir nicht mittels berechneter Bilanzdiäten vorgehen, praktisch kaum unter 1 g NaCl/Tag. Wir müssen uns darüber im klaren sein, daß also eine Reduzierung der Kochsalzzufuhr auf 3 g bereits eine NaCl-arme Kost darstellt. Nun die Frage an Herrn RICHTERICH: Geben Sie herzkranken Patienten Vollkost oder kochsalzarme Kost?

RICHTERICH: Bei den oben erwähnten Untersuchungen verabreichten wir als „natriumarme Diät" eine Bilanzkost, bei der die tägliche Natriumausscheidung im Urin zwischen 15 und 20 mäq lag. Bei den Patienten mit „gewöhnlicher Kost" verabreichten wir dieselbe Diät plus 6 g NaCl, das die Patienten nach Gutdünken zusetzten.

HOLTMEIER: Es ist ein Unterschied, ob ich von vornherein kein Kochsalz gebe oder ob ich den ödemkranken Körper zunächst doch mit Kochsalz belaste und erst danach NaCl durch ein Diureticum wieder herausbringe. Ist es nicht richtiger, von vornherein dem Organismus diese Belastung zu ersparen, zumal dies mittels Diät sehr einfach ist? Und nun kommt ein zweiter Punkt: Wenn ein Patient schwere Ödeme hat und Sie legen dann noch 6 g Kochsalz täglich zu, so muß ich ja beide, nämlich die täglichen 6 g zugeführten Kochsalzes und das Ödem, das schon besteht, mit Wasser hinausbringen. Ich müßte also eine größere Diurese entwickeln. Ich glaube nach Ihren Ausführungen eigentlich mehr als zuvor, daß wir nicht auf die diätetische Einstellung verzichten dürfen.

SARRE (zu HOLTMEIER): Sie erwähnten meine Arbeit mit KAMPMANN und SCHMIDT über die Lebensaussichten von essentiellen Hypertonikern bei jahrelang eingehaltener salzfreier Diät[1]. 45 essentielle Hypertoniker, die bis zu 9 Jahre lang unter streng eingehaltener sog. salzfreier Diät lebten, wurden mit 45 Kontrollpatienten verglichen, die nicht salzfrei lebten, aber in bezug auf Anamnese, Blutdruck, Augenhintergrund, Komplikationen usw. genau mit der ersten Gruppe vergleichbar waren. Von 977 Hochdruckfällen verschiedener Genese wurden diese 45 essentiellen Hypertoniker ausgewählt, die nachweislich durch Kontrollen über Jahre hinweg die salzfreie Diät einhielten (Kontrollen der Harnausscheidung von 1—2 g höchstens). Die statistische Auswertung der Mortalität der salzfreien Gruppe war enttäuschend. Vom 5.—9. Jahr der Beobachtung war die Anzahl der Überlebenden in beiden Gruppen praktisch gleich. Allerdings konnte ein bis zu 3 Jahren anhaltender Erfolg der Diät bei einigen Hypertonikern festgestellt werden. Dieser Erfolg betraf besonders die schwersten Fälle mit hohen Blutdruckwerten und kardialer Insuffizienz. Bei diesen Fällen konnte die kochsalzarme Diät die Mortalität in den ersten 3 Jahren verbessern, sie wurde aber in den nächsten Jahren sozusagen wieder eingeholt. Nach dieser Untersuchung verbessert also auch die streng eingehaltene salzfreie Diät die Lebensaussichten der Hypertoniker nicht. Sie verbessert nur die Lebensaussichten der kardialen Insuffizienzen unter den Hypertonikern.

[1] Klin Wschr 34, 509 (1956)

Diuretics in liver disease

By

SHEILA SHERLOCK

Patients with cirrhosis of the liver and ascites provide perhaps the most difficult therapeutic problem of any group with fluid retention On an unrestricted sodium intake the daily urinary sodium excretion is frequently less than 1 meq and diuretic unresponsiveness is common In such patients any measure which increases the urinary output must be termed a diuretic and methods other than the conventional chemical diuretics must be considered

In 1896 STARLING postulated that ' At any given time, there must be a balance between the hydrostatic *pressure of the blood in the capillaries* and the osmotic attraction of the blood for the surrounding fluids This hypothesis was based on the use of peritoneum as a semi permeable membrane allowing the passage of solutes but impervious to colloids Applying this concept to ascites the forces keeping the fluid in the capillaries are the serum colloid osmotic pressure and the ascitic fluid pressure, and the forces tending to form ascites are the portal capillary pressure and the colloid pressure of the ascitic fluid (Fig 1)

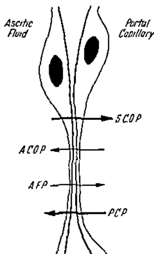


Fig 1 The ascitic fluid is separated from the capillary lumen by the peritoneal membrane and the portal capillary wall The forces keeping fluid in the capillaries are the colloid osmotic pressure of the serum (S C O P) and the hydrostatic pressure of the ascitic fluid (A F P) The forces tending to form ascites are the portal capillary pressure (P C P) and the colloid osmotic pressure of the ascites fluid (A C O P) In a steady state these

albumin (EISENMENGER and NICKEL 1956) Such operations are usually followed by gross peripheral oedema This is expected, for the hypoalbuminaemia persists or develops and when portal pressure is lowered the fluid will accumulate in peripheral parts where venous pressure is high Recently McDERMOTT (1958) has suggested the use of a double end to side porta caval shunt both ends of the portal vein being implanted separately into the inferior vena cava Side to-side porta caval anastomosis would have a similar effect This relieves portal hypertension and further effects a hepatic decompression This operation is based on the premise that ascites can be produced by *any* procedure that obstructs the outflow from the liver but not by measures designed to obstruct the portal vein The ascites in experimental outflow block is believed to be due to increased transudation of hepatic lymph Such a passage has never been proved in man but this remains an interesting speculation I have employed side to side porta caval anastomosis in two instances for the relief of intractable ascites On both occasions the ascites was relieved and dietary sodium intolerance was greatly improved Both patients however developed chronic neuropsychiatric complications (portal systemic encephalopathy) of the type seen in patients with cirrhosis after porta-caval anastomosis (McDERMOTT and ADAMS 1954 SUMMERSKILL et al 1957) This change depends not only on an extensive portal collateral circulation but also on depressed hepato cellular function It can be expected in cirrhotic patients developing ascites in whom liver cell function must necessarily be greatly impaired

The defective serum colloid osmotic pressure seems to provide a better index than the effective portal pressure of whether or not a given patient will show ascites The dividing line is a serum colloid osmotic pressure of about 270 mm H_2O The plasma albumin level largely governs the serum colloid osmotic pressure and this falls owing to defective manufacture of albumin by the diseased liver Elevation of the serum colloid osmotic pressure might be an effective therapeutic measure in ascites Occasionally a most dramatic diuresis follows large doses (600—1000 g as 100 g intravenously every other day) of salt poor human albumin The treatment however is expensive and occasionally complicated by haemorrhage from oesophageal varices In successful cases the gradient between serum and ascites colloid osmotic pressure is increased and a diuresis of water and sodium follows The albumin might also act by expanding the plasma volume and so diminishing the increased aldosterone production (BARTTER, 1958) with consequent loss of sodium and water in the urine We have

used such albumin infusions on 14 occasions over the last 18 months In 9 instances there was a diuresis with clinical benefit Five patients did not respond to this treatment The failures could not always be related to increased permeability of the peritoneal membrane in cirrhotic patients so that the value of albumin as an elevator of the plasma colloid osmotic pressure was lost (SCHOENBERG et al 1952) In patients responding satisfactorily to albumin infusions not only does the ascites disperse but appetite and well being show a striking improvement It has even been suggested that such treatment in occasional cases might be continued indef initely (DYKES 1959) The patient reports every week for a further infusion of 50 g albumin so that plasma level is continu ously maintained By such a routine the chronic invalid may be kept gainfully employed The number of patients qualifying for this treatment will of necessity be small

The combination of an elevated portal venous pressure and a low plasma osmotic pressure results in fluid passing into the peritoneal cavity The contraction of the extracellular and plasma volume is a stimulus for the adrenal to secrete aldosterone and so maintain isotonicity of extracellular fluids Increased amounts of aldosterone have been found in the urine of patients with cirrhosis forming ascites (AXELRAD et al 1955 CHART and SHIPLEY 1953 DUNCAN et al 1956 LUETSCHER and JOHNSTON 1954, WOLFF and KOCZOREK 1955 WOLFF et al 1958) The very low urinary sodium output with low sodium/potassium ratio is compatible with this increase This excessive excretion may reflect over production of aldosterone which could be at least partly responsible for the intense sodium retention Any measure that reduces the effects of this excess aldosterone should be helpful in controlling the fluid retention of cirrhosis

Surgical adrenalectomy has been carried out with this rationale (MARSON 1954 GIUSEPPI et al 1957) and was followed by a partial remission in two patients with intractable ascites A drug which antagonizes aldosterone would therefore be expected to have a palliative but not a curative action So far the only available drug with this action has been amphenone which antagonises the production of several adrenal hormones For this reason it must be given with cortisone or its analogues and its effects are not easily disentangled from those of the cortisone but when the two are administered simultaneously some cirrhotics with ascites have a sodium and water diuresis (SUMMERSKILL and CRABBÉ 1957 WOLFE et al 1957) The toxic effects of amphenone and its scarcity have severely limited its use

Recently two compounds have been synthesized which in animal experiments have shown anti aldosterone activity (CELLA and KAGAWA 1957) They are steroid 17 spirolactones designated SC 5233 and SC 8109 There is substantial evidence that SC 8109 in the rat and the dog acts as an inhibitor of aldosterone (CELLA and KAGAWA 1957 KAGAWA et al 1957 LIDDLE 1957) It has no action on adrenalectomized animals without replacement therapy but in such animals it antagonizes injected desoxycorticosterone (desoxycortone) acetate and aldosterone Both the sodium retaining and potassium losing effects are inhibited

The actions of SC 8109 in man have been studied in patients with Addison s disease (LIDDLE 1958) When no replacement therapy was being given SC 8109 had no effect on the excretion of sodium potassium chloride phosphate ammonia or titratable acidity When given during desoxycortone therapy it reversed the effects of desoxycortone by increasing excretion of water sodium and chloride and decreasing excretion of potassium phosphate ammonia and titratable acid Normal subjects on high sodium intake were unaffected by SC 8109 and SC 5233 but when high urinary output of aldosterone was induced by feeding them a low sodium diet they responded to the steroidal spirolactones in the same manner as addisonian patients receiving desoxycortone The output of aldosterone 17 ketosteroids and 17 hydroxy corticosteroids was unaffected These findings suggest that the drug acts as a peripheral inhibitor of aldosterone and does not affect the production by the adrenals of aldosterone or other hormones

In primary hyperaldosteronism steroidal spirolactones cause an increase in sodium and water excretion without much change in potassium excretion (SALASSA 1958 LUETSCHER 1958 LUETSCHER and LIEBERMAN 1958) there may be an increase in the urinary excretion of aldosterone In view of this strong evidence that steroidal spirolactones act as specific aldosterone inhibitors they have been administered to a number of patients with oedema associated with secondary hyperaldosteronism due to congestive cardiac failure and nephrosis (LIDDLE 1958) Most of these patients responded with a sodium and water diuresis and the unchanged or reduced excretion of potassium and the reduced excretion of ammonia and titratable acid confirmed that this was due to aldosterone inhibition

We have treated 4 patients with cirrhosis and ascites by the intramuscular injection of a micro crystalline preparation of SC 8109 (KERR et al 1958) In 3 patients a sodium diuresis was

accompanied by loss of water and chloride Potassium excretion rose slightly or remained the same (Fig 2) At the time of maximun natriuresis the urinary sodium/potassium ratio rose to about twenty times the control level These observations are compatible with the view that SC 8109 acts by peripheral antagonism of aldosterone The fourth patient failed to respond to treatment and this was *not due to poor* absorption of the drug Even the 3 patients who responded to treat*ment failed to* lose a *significant* amount of weight This is not surprising, for the urinary sodium excretion did not greatly exceed the dietary intake Further experience in 3 patients with a better absorbed preparation in sesame oil showed a greater sodium diuresis with clinical relief of oedema and ascites (Fig 3) Unfortunately, synthesis of these compounds is tedious and costly and has not yet been undertaken on a commercial scale Greater availability of these and similar more active preparations is eagerly awaited, not only as a thera*peutic advance*, but as an investigative tool in the evaluation of the place of aldosterone in the *fluid retention of liver disease*

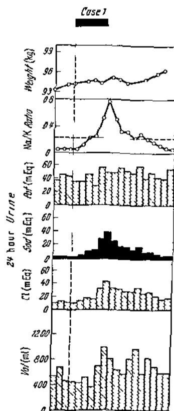


Fig 2 A micro crystalline preparation of SC 8109 given intramuscularly to a patient with ascites complicating cirrhosis of the liver results in an increased urinary sodium excretion and a rise in the urinary sodium potassium ratio Potassium excretion is unchanged and body weight does not fall (KERR et al 1958)

Patients with liver disease have an impaired water tolerance Increased *ADH activity, whether* due to increased production or to decreased destruction by the liver, has been postulated Certainly patients with cirrhosis, who are forming ascites, have been shown by a reliable *method to* have increased amounts of ADH in the jugular vein blood (LEE and BISSETT, 1958) The increases in ADH level ceased when 2 patients responded to SC 8109, presumably by aldosterone

inhibition (KERR et al 1958) This suggests that overproduction of aldosterone and ADH may be interdependent

Sodium is retained in the body and ascites accumulates and in the cirrhotic patient with ascites urinary sodium is extremely low most of the dietary intake passing into the peritoneal cavity Sodium intake in excess of 0 75 g will result in increase of ascites every gram retaining 200 ml fluid If the ascites is to be reabsorbed the daily intake of sodium must therefore be restricted to less than 0 5 g (22 meq) daily and preferably to less than 10 meq daily Urinary sodium can be increased by means of a mercurial diuretic Some patients with advanced cirrhosis and ascites retained sodium so avidly that the renal tubules are apparently unresponsive to mercurial diuretics The action of the mercurial may in some but not in all such patients be potentiated by the addition of ammonium chloride 1 g twice daily This apparently has a direct action on the renal tubules for its effect is independent of changes in the plasma acid base balance Patients usually tolerate ammonium chloride in doses of 3 g daily but this should be stopped at once if the patient s state suggests impending hepatic coma If the

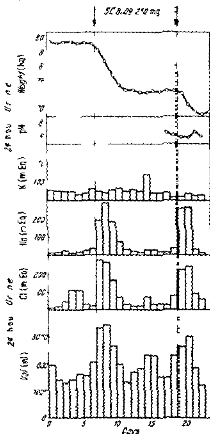


Fig 3 A preparation of SC 8109 in sesame oil given intramuscularly on two occasions to a patient with cirrhosis and ascites results in a diuresis with increased sodium output in the urine Potassium excretion is unchanged Body weight falls (KERR et al Lancet " 1051 1958)

patient is a severe sodium retainer and yet cannot tolerate the ammonium chloride it is unusual for the mercurial diuretic to be effective The organic mercurials have been consistently useful their only drawback being the necessity for parenteral administration Toxic effects are rare An equally powerful but orally administered diuretic with no toxic properties would be of great value

Chlorothiazide has been successfully used in patients with chronic cardiac failure and we have used it in 15 patients with cirrhosis of the liver and fluid retention (READ et al 1958) On 9 occasions the diuretic response was good These patients showed a weight loss of at least 2 kg and the urinary sodium output increased by more than
response was poor the
exception the urinary s
one exception refractory patients had a very low initial urinary sodium output (less than 1 meq daily) In all patients chlorothiazide resulted in a two to threefold increase in urinary potassium output and this was associated in every case with a fall in serum potassium level if potassium supplements were not given Potassium supplements (78—150 meq/24 hr) were given six times On 4 occasions these proved insufficient to balance the urinary loss and serum potassium values fell The other 2 patients showed a poor diuretic response to the drug urinary potassium loss was balanced by extra potassium and hypokalaemia was not seen

The syndrome of hepatic precoma (disorientation flapping tremor E E G slowing and fœtor hepaticus) or coma was seen in 7 of the 13 patients treated with chlorothiazide It was usually associated with a good or rapid diuretic response to the drug The large number of patients developing this complication was unexpected although single instances have been reported by RICHARDS (1957) and CASTRO (1957) The high incidence of a past history of hepatic coma in our patients (7 out of 13) was not more than is usually encountered in cirrhotic patients with ascites Fluid retention can be regarded as a bad prognostic sign and other signs of liver failure such as jaundice or neuropsychiatric complications are therefore common Precoma of minor degree can easily be overlooked if the possibility is not considered Abnormal electroencephalographic recordings are even more frequent This distinction of patients with a past history of
treated with
this
such

a history is elicited or if neuropsychiatric abnormalities can be detected

The mechanism of the hepatic coma is uncertain The association with a good diuresis suggests that loss of fluid or some urinary constituent might be concerned Potassium supplements are capable of producing both clinical and electroencephalographic improvement which strongly suggests that potassium loss or some factor associated with it is at least in part responsible The production of hepatic coma by means of a low potassium diet and exchange resins in patients with cirrhosis supports this hypothesis (READ et al 1959)

The action of chlorothiazide in precipitating neuropsychiatric deterioration could be similar to that of the carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide which seems to block peripheral ammonium uptake with consequent rise in blood ammonium levels (DAWSON et al 1957) However this does not explain the improvement effected by potassium supplements even when chlorothiazide is continued or the deterioration following potassium depletion by dietetic methods alone Furthermore chlorothiazide is a poor carbonic anhydrase inhibitor the action being weaker than that of acetazolamide (FORD et al 1957) Intravenous chlorothiazide can result in an elevation of the arterial ammonium level and a narrowing of the arterio venous ammonium difference rather similar to that induced by acetazolamide but this action cannot be divorced from the concomitant considerable urinary potassium loss and drop in serum potassium values

Respiratory alkalosis is a common accompaniment of hepatic coma and carbon dioxide inhalations have even been suggested in treatment (VANAMEE et al 1956) The chlorothiazide and the potassium depletion regime may effect the neuropsychiatric changes by the extracellular alkalosis which accompanies potassium depletion

Recently the dihydro derivative of chlorothiazide (Esidrex) has come on the market and gives promise of being many times more potent weight for weight than the parent compound There has been some suggestion that it causes less potassium excretion than chlorothiazide (FORD 1959 RICHTERICH 1959 RICHTERICH et al 1959) We have therefore carried out a small trial to compare dihydrochlorothiazide and chlorothiazide in the control of ascites in patients with liver disease The increase in urinary volume sodium potassium and chloride excretion was similar after t two drugs the small differences being non significant (Fig The only consistent changes in serum electrolytes were a f

serum potassium and chloride There was a slight rise in serum bicarbonate in each case after dihydrochlorothiazide, but no consistent change after chlorothiazide A careful watch was kept for premonitary symptoms of hepatic precoma After both drugs, one patient who had a previous history of several episodes of

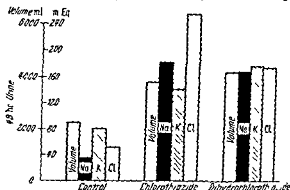


Fig 4 Comparison of the effects of chlorothiazide and dihydrochlorothiazide in patients with hepatic cirrhosis and ascites Total urinary volume sodium potassium and chloride over 48 hours during control and two treatment periods (Volume sodium and potassium mean of 5 cases chloride mean of 3 cases) There is no significant difference in the effects of the two drugs (KERR et al 1959)

coma, developed clinical features of precoma with gross development of slow activity in the E E G The symptoms were more marked after dihydrochlorothiazide, which was given second, this may have been due to greater potassium loss (233 meq compared with 179 in the 2 day collection periods) or to the fact that the initial serum potassium level was lower on the second occasion

The similarity in response after the two drugs suggests that 500 mg of chlorothiazide and 50 mg of dihydrochlorothiazide are approximately equivalent doses As the dose response curves of

RICHTERICH, 1959) This of course is of no value to the patient who simply swallows a slightly smaller pill It is possible that the cost of production of smaller quantities of the newer drug will be lower than that of equivalent doses of chlorothiazide

The finding that this new drug has no less tendency to cause potassium depletion than its predecessor is disappointing, it implies that dihydrochlorothiazide must be used with the same

Patienten mit Lebercirrhose und Ascites erhielten SC 8109 i m als Mikrokristallsuspension und in öliger Lösung In 3 Fällen trat eine Diurese und Natriurese ohne gleichzeitigen Effekt auf die Kaliumausscheidung ein Die Befunde stehen in Übereinstimmung mit der Annahme eines peripheren Aldosteron Antagonismus

[illegible]

Kaliumsubstitution eine Hypokaliämie zu verhindern Ein hepatisches Präkoma oder Koma trat in 7 von 13 mit Chlorothiazid behandelten Fällen auf wobei es sich vor allem um Patienten handelte bei denen eine gute diuretische Wirkung erzielt wurde und die anamnestisch bereits Hinweise auf diese Komplikation boten

Vergleichende Untersuchungen zeigten daß *Hydrochlorothiazid* (Esidrex) einen ähnlichen Effekt auf den Elektrolythaushalt hervorruft wie [illegible]

Résumé

Le mécanisme de la rétention de l eau et du sel observé dans la cirrhose hépatique est résumé ainsi que son traitement et des raisons sont données de l emploi de certains inhibiteurs de l aldostérone

Quatre malades atteints de cirrhose et d ascite reçurent *SC 8109* [illegible] forme de suspen[illegible]

déjà cette complication [illegible] (Esidrex) ont montre [illegible]

valable dans toutes les co[illegible]

On peut attendre une répons (lus marq ıée sur la kaliurèse que sur la natriurèse pour le chlorothiazide c nme pc ur l l ydro hlorothiazide spécialement chez les malades atteints de c rrhose hé(at que et qui sécrètent de grandes quantités d al lostérone

Pour cette ra son on a essa ne ombina son de chloroth azide avec le stéroide spirolacton( ) ıe S(8109 et I o ı a ol servé que l excrétion de potass um est réduite et celle le sod un au mentée en comparaison avec le chloroth az de seul

Références

AXELRAD B J J F (ATES B B I HSS \ and J A LUETSCHER Br t Med J 19), I 196

BARTTER I C Proc Lo So M d al 201 (19 8)

M r k Sl arp & Dol me Int
AGAWA J Amer Cl em Soc
URLEY J (l n Invest 32
A F READ an I S SHER

LOCK In preparation (195)

DAWSON A M J DE (ROOTE W A I SENTHAL and S SHERLOCK Clin Sc 16 418 (19 7) DI S AN I F (W LIDDLE and I C BARTTER J Clin Invest 3, 1799 (19) DYKES P M In preparat on (19 9)

EISENMENGER W J a l W I NI KEI Amer J Med 20 879 (19 C) FORD R A South Me I J a9 40 (19 9) FORD P A J H MOYER C HANDLEY an I (L SPI RR Med Pec Ann al 376 (19 7)

CIUSEFFI J I F WFRR I L LARS N L S HIFF an I D W ELLIOT N England J Med 2a7 796 19)

KAGAWA C M J A (ELLA an I (G VAN ARMAN Sc ence 126 1015 (19 7) — KENNEDY ((a I J D (RAWFORD Lancet 19 9 I 866 — KERR D N S G CHERRICK A F READ an I S SHERLOCK In preparation (19 9) — KERR D N S A F READ R M HASLEM and S SHERLOCK Lancet 19 8 I 1084 KERR D N S A E READ an I S SHERLOCK Lancet 19 9 I 1 I LEE J and (W BISSETT Proc I oy Soc Med al 361 (19 8)

LIDDLE G W Sc ence 126 1016 (1 7) — LIDDLE G W A M A Arcl Int Med 102 998 (19 8) LUETSCHER J A Ann Int Med 48 1471 (19 8) — LUETSCHER J A and B B JOHNSON J (l n Invest 37 1441 (19 4) — LUETSCHER J A an I A H LIEBERMAN A M A Arch Int Med 102 314 (19 8)

McDERMOTT W V JR N England J Med 2a9 897 (19 8) — McDERMOTT W V JR an I R D ADAMS J Cl n Invest 33 1 (19 4)

READ A E R M HASLAM J LAIDLAW an I S SHERLOCK Br t Med J 19 8 I 963 I EAI A F J LAIDLAW I M HASLAW and

D W D scuss on on cl loro-
19 7 p 19 — RICHTERICH
RICH R P SPRING n H

Wschr 33, 1104 (1955)

Diskussion

REUBI: (to SHERLOCK) How much potassium did you give, and for how many days?

SHERLOCK: 256 meq potassium a day Quite an appreciable amount. Three grams potassium chloride a day is often quite insufficient Supplements must be large If you are using chlorothiazide in patients with cirrhosis, first of all, you should be very careful if they have a history of pre coma or coma

[illegible] problem there is how to acidify the patient

good

short time

SHERLOCK: I am not sure you are justified in giving serum because of the risk of hepatitis, and secondly, there is a very high sodium content in serum I agree that the expense of albumin is fabulous

SCHWIEGK: Wie ist es mit der Stauungsleber der Herzkranken? Sind vielleicht die Herzkranken, die besonders zu Kaliumverlust neigen, diejenigen, die eine ausgesprochene Stauungsleber haben?

SHERLOCK: We have never seen this in our 14 cases We have seen *haematemesis on two occasions, but we have not seen pulmonary oedema*

REUBI: I only wanted to say that I agree with you that moderate amounts of potassium salts do not prevent the appearance of a coma. But I was just wondering, you are giving tremendous amounts, 250 meq a day How do you give it, and how do your patients tolerate it?

SHERLOCK: We use it in an effervescent mixture Potassium bicarbonate and tartaric acid mixed together It is much better tolerated than potassium chloride

SCHWIEGK: Nach der Kurve die Sie zeigten, haben Sie in den Fallen wo Sie nach Chlorothiazid plus Kalium keine Hypokaliämie fanden auch keine Diurese beobachtet Ist das generell festzustellen?

SHERLOCK: That was just that particular patient, but usually you have diuresis

hat

It may be that the cases you see are different In your cases, you saw a rise, and in our cases we found only in one or two instances a slight increase of potassium excretion

WEWALKA. Yes, I will agree with you regarding these cases

HOLLANDER Are such large doses of chlorothiazide and hydrochlorothiazide necessary to get a good response?

SHERLOCK: I think it is possible to get as good results with 1 g of chlorothiazide or 100 mg of hydrochlorothiazide

HOLLANDER. There is probably less potassium depletion.

SHERLOCK: I doubt it

CH. K. FRIEDBERG The alkalosis is secondary to potassium depletion

SHERLOCK: That's right

WEWALKA Bisher behandelten wir 31 Cirrhotiker mit Hydrochlorothiazid Davon hatten 5 vorher präkomatose oder komatose Zustände durchgemacht die durch Acetazolamid Chlorothiazid oder Fieber ausgelöst waren *Unter der Behandlung mit 150 mg Hydrochlorothiazid* während jeweils 3 Tagen waren nicht die geringsten psychischen Veränderungen flapping tremor oder Präkoma aufgetreten Ein Patient bekam als er zusätzlich Acetazolamid erhalten hatte, einen präkomatosen Zustand Vor und nach diesem Ereignis wurde je eine dreitägige Hydrochlorothiazid Medikation ohne Nebenerscheinungen vertragen Einige dieser Patienten hatten täglich 3 g KCl zusätzlich erhalten

Es besteht zwar die Gefahr daß bei *schwersten Leberkranken auch* durch Hydrochlorothiazid ein präkomatoser Zustand ausgelost wird *diese* Gefahr ist aber nach unseren Erfahrungen geringer als bei Chlorothiazid

SCHWIFGK Konnen wir vielleicht noch einmal die Frage aufnehmen Kann man diese Hypokaliämien und wie weit kann man sie durch Kalium substitution vermeiden oder zum Verschwinden bringen? Das gilt auch für die Herzinsuffizienz

SHERLOCK *Well the patient that I have described received 256 meq* potassium a day Now this is almost impossible for people to take routinely About 80 meq is the usual sort of supplement Well 80 is not enough in many cirrhotics because they will excrete with chlorothiazide anything up to 200 meq Certainly in some cases, 80 meq will be sufficient but you cannot depend on it If a patient with cirrhosis of the liver has a history of pre coma and is receiving chlorothiazide you must watch him carefully You cannot say that 80 meq a day is going to be a safeguard, because the potassium loss can well exceed this and indeed any amount that an ordinary patient will comfortably take

SCHWIFGK Ich habe das deshalb nochmals angeschnitten weil auch bei der Therapie der Herzinsuffizienz die Kaliumzufuhr eine Zeitlang eine gewisse Rolle gespielt hat und ja bei jeder schweren ödematosen Herz insuffizienz ein Kaliummangel vorliegt, ein intracellulärer Kaliummangel Soviel ich weiß *haben* besonders in Amerika einige Kardiologen routine mäßig bei der Herzinsuffizienz Kaliumzulagen gegeben *Ich glaube* daß *Herr* FRIEDBERG sich gegen diese routinemäßige Zugabe von Kalium einmal gewendet und gesagt hat es nutzt nicht viel

CH K FRIEDBERG I think in general that the degree of potassium depletion in heart failure is not sufficient to produce clinical symptoms or to modify the clinical course or the responsiveness to diuretics However I do feel that there are cases in which potassium depletion may be important and we very frequently give potassium supplements I would be delighted however if I could get my patients to take potassium supplements as regularly and in as large quantities as they take them in London or perhaps it is the ingenuity of their administration This is a real problem partly because patients resist taking it after a short time and partly because, at least with potassium chloride many of these patients develop gastro intestinal symptoms which are themselves undesirable But especially in patients with refractory heart failure and it seems that they are the ones who have the greater trouble with potassium depletion I often start with potassium by vein which I think is at least as safe as the oral route because the venous spasm that patients experience when you try to run in potassium

too rapidly prevents you from giving too much too fast And of course one has to be careful in the presence of significant renal insufficiency

	I	II	III
Harnmenge	1005 0 cm³	602 0 cm³	772 0 cm³
Na	152 2 mval	130 7 mval	155 8 mval
Cl	194 2 mval	157 2 mval	187 6 mval
K	22 0 mval	23 9 mval	63 0 mval

durfte zwischen 1–2 g Tag liegen

[1] Naunyn Schmiedebergs Arch exper Path (im Druck)

Die Anwendung von Diuretica bei Nierenkranken

Von

F. Reubi

Abgesehen vom nephrotischen Syndrom, kommen Diuretica bei Nierenkranken nicht häufig zur Anwendung. Immerhin stellt die diuretische Therapie des Nierenpatienten eine Reihe von wichtigen Problemen. Es fragt sich erstens, ob die Diuretica für die kranke Niere schädlich sind; zweitens, da sie einen renalen Angriffspunkt besitzen, ob ihre Wirksamkeit durch die bestehenden Nierenveränderungen abgeschwächt bzw. aufgehoben wird, und drittens, bei welchen Krankheitsgruppen harntreibende Mittel angezeigt sind.

Die erste Frage ist am einfachsten zu beantworten. Die meisten Diuretica sind nicht wesentlich toxischer für die kranke als für die gesunde Niere. Auf die Toxikologie der einzelnen Substanzen wollen wir nicht eingehen. Jedenfalls wissen wir, daß viele moderne Präparate, wie z. B. die Chlorothiazidgruppe, eine äußerst geringe Toxicität besitzen *(4, 27)*.

Wesentlich schwieriger scheint die Antwort auf die zweite Frage zu sein. Wir werden sie in einem ersten Teil dieser Arbeit etwas ausführlicher behandeln. In einem zweiten Teil werden wir uns im weitern mit den Indikationen und der Wahl der Diuretica kurz befassen.

I. Faktoren, welche die Wirksamkeit der Diuretica bei Nierenkranken bedingen

Ödeme entstehen, wenn im Verhältnis zur Wasser- und Salz*zufuhr die Ausscheidung zu gering ist*. Dabei kann die Ausscheidung aus primär renalen Gründen beeinträchtigt werden, wie z. B. bei der akuten Anurie, oder die Verminderung der renalen Wasser- und Salzausscheidung wird extrarenal bedingt, infolge von Faktoren, welche auf die Nierenfunktion einwirken, z. B. bei der kardialen Dekompensation. Bei der Entstehung von Ödemen, welche Nierenkrankheiten begleiten, wirken sowohl renale wie extrarenale Momente mit. Es scheint deshalb zweckmäßig, die Faktoren, welche die Wirksamkeit der Diuretica beeinflussen, in zwei Gruppen einzuteilen.

1. *Organisch bedingte Herabsetzung der Nierenfunktionen*

Maßgebend sowohl für die Entstehung der Ödeme als auch für ihre Bekämpfung ist das Verhalten der *Natriumausscheidung*. Die Ausscheidung des Wassers ist in großem Maße von der Natriurese abhängig. Letzterer wollen wir deshalb unsere besondere Aufmerksamkeit schenken.

Normalerweise wird das Natrium glomerulär filtriert und dann zu etwa 99% tubulär rückresorbiert. SMITH und seine Schüler (*26, 29*) haben eine „obligate", konstante Rückresorption, welche etwa 85% des filtrierten Natriums betragen soll, von einer „fakultativen", veränderlichen Rückresorption unterschieden. Nach dieser Auffassung wäre die obligate Rückresorption ein proximales Geschehen (einschließlich des dünnen Abschnitts der Henleschen Schleife), dagegen die fakultative Rückresorption eine Leistung der distalen Tubuli.

Andere Autoren (*1, 18*) haben allerdings die Konstanz der proximalen Rückresorption bestritten. Es ist auch fraglich, ob die Smithsche Lehre mit den neuen Entwicklungen der tubulären Physiologie (*3, 11, 28, 31*) in Einklang gebracht werden kann. Heute ist unser Wissen über Wesen und genaue Lokalisation der Natrium-Rückresorption immer noch im Dunkeln. Es ist bezeichnend, daß ein kompetenter Autor wie PITTS, der vor wenigen Jahren das Wesentliche der Quecksilber-Diurese in einer Blockierung der fakultativen distalen Rückresorption sah (*18*), heute die Ansicht vertritt, daß diese Stoffe am proximalen Tubulus angreifen (*17*). Es dürften u. a. die Resultate der „stop flow"-Experimente zu dieser Wandlung geführt haben (*17*). Außerdem konnte festgestellt werden, daß zwei verschiedene Diuretica, wie Chlormerodrin und Chlorothiazid, eine additive Hemmung der Natrium-Rückresorption bewirken, welche bis 40% der filtrierten Menge betragen kann (*17*). Aus dieser Beobachtung darf man wohl den Schluß ziehen, daß beide Diuretica einen verschiedenen Angriffspunkt besitzen und daß sie die sog. „obligate" Rückresorption zum mindesten teilweise hemmen. Ungewiß ist übrigens auch die Lokalisation der rückresorptionsfördernden Wirkung des Aldosterons und der übrigen physiologischen Faktoren.

Immerhin steht fest, daß das Wesen der Diuretica-Wirkung in einer Hemmung der *tubulären* Natrium-Rückresorption besteht (nur Steroide und Albumin-Infusionen können außerdem die glomeruläre Filtration vermehren, andere, wie Diamox und Chlorothiazid, setzen sie sogar nicht selten herab). Somit scheint es auf den ersten Blick, daß *glomeruläre* Faktoren dabei keine

große Rolle spielen So einfach sind die Verhaltnisse jedoch nicht Sowohl PITTS u Mitarb (*18*) als auch WESTON u Mitarb (*30*) und SCHREINER (*25*) haben die Ansicht vertreten daß *eine Verminderung der glomerularen Filtration eine Abschwachung der diuretischen Wirkung* eines Praparates bewirkt

Dies ware rein theoretisch denkbar wenn z B ein bestimmtes Diureticum in maximaler Dosis immer einen *gleichen* Anteil der tubularen Ruckresorption hemmen wurde Die Verhaltnisse lassen sich anhand eines Vergleiches erortern

Betrachten wir nun einen chronischen Nephritiker mit einem Filtrat
von 12 5 m
nur ausscl
herabsetzt
Wenn der
resorption
278 / äq/mi
der Norm entspricht

Bei Gultigkeit dieser Überlegung ware bei einer erheblichen Reduktion des Filtrates mit einer *proportionalen* Einschrankung des diuretischen Effektes zu rechnen Dies scheint aber nur unter *besonderen Bedingungen und im akuten Experiment zuzutreffen* (s unten)

Andererseits hat man angenommen daß eine Reduktion der glomerularen Filtration zu einer *Zunahme* der prozentualen Ruckresorption fuhren konnte was naturlich die Wirkung der Diuretica erheblich abschwachen wurde In der Tat haben PITTS und DUGGAN (*18*) beim Hund gezeigt daß wenn das Tier unter dem
...lung
...ese
...ter

suchungen von DAVIDSON u Mitarb (*J*)

Diese Autoren haben beim Hund die Blutzufuhr zur Niere einseitig gedrosselt Die Tiere erhielten genugend Wasser und Natrium während des Experimentes In einem Teil der Versuche wurde außerdem ein Diureticum gegeben Aus den Originaldaten entnehmen wir folgende Mittelwerte

Versuch A (op. cit. Tab. 2, S. 549) — Ohne Diureticum

Inulinclearance ml/min			*Ausgeschiedenes Natrium* μÄq/min		
Rechts	*Links*	*Quotient R/L*	*Rechts*	*Links*	*Quotient R/L*
3,8	3,7	1,00	131	161	0,81
Rechte Nierenarterie teilweise gedrosselt					
27,1	37,5	0,72	58,3	30,[illegible]	0,19

Die Drosselung der [illegible]

[illegible] tubulär nicht [illegible]

Versuch B (op. cit. Tab. 3, S. [illegible]) — Mit Salyrgan

Inulinclearance ml/min			*Ausgeschiedenes Natrium* μÄq/min		
Rechts	*Links*	*Quotient R/L*	*Rechts*	*Links*	*Quotient R/L*
59,7	5[illegible],0	1,0[illegible]	1[illegible]08	1127	1,0[illegible]
Rechte Nierenarterie teilweise gedrosselt					
45,3	62,0	0,72	1007	14-4	0,71

[illegible] daß der tubuläre Faktor [illegible]

Nach diesem Versuch wäre anzunehmen, daß ein gegebenes Diureticum die tubuläre Rückresorption nur bis zu einem gewissen Prozentsatz zu hemmen vermag, daß aber dieser Prozentsatz weder von der Filtrationsgröße noch von der Ausgangslage abhängig ist und somit das ausgeschiedene Natrium dem filtrierten *proportional* bleibt.

Es ist jedoch fraglich, ob Ergebnisse akuter Experimente an gesunden Tieren (mit normaler tubulärer Funktion) sich auf den nierenkranken Menschen übertragen lassen. Es schien uns deshalb angebracht, die Verhältnisse *bei Nierenpatienten* mit verschiedenen Graden von herabgesetzter Filtration zu untersuchen. Als Diureticum wurde *Chlorothiazid* gewählt. *Unsere bisherigen Resultate*

lassen deutlich erkennen, daß bei solchen Patienten das Diureticum *zu einer viel stärkeren prozentualen Hemmung der tubulären Rückresorption führt als beim Gesunden,* was unter Umständen die Reduktion des filtrierten Natriums erheblich, wenn auch nicht in vollem Umfang kompensieren kann

Es wurden nur Patienten *ohne* Ödeme untersucht, um den Einfluß tubulärer Faktoren

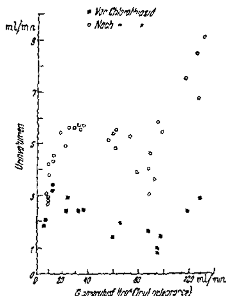


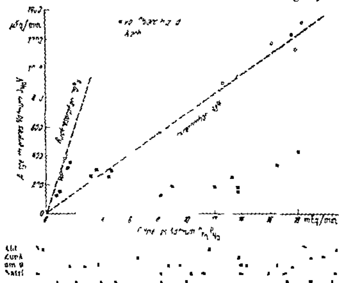
Abb 1 Urinvolumen vor und nach 500 g Chlorothiazid i v bei Nierenpatienten mit verschiedener Filtrationsgröße Deutliche Abschwächung des diuretischen Effektes erst unterhalb von 20 ml/min Filtrat sonst keine mathematische Korrelation

---

[1] Der Patient erhielt somit während der ganzen Prozedur 1230 µäq/min/1,73 m² Natrium

Bei diesen 8 Patienten schwankt die durchschnittliche *Inulin Clearance* zwischen 74 und 123 ml/min und wird durch die Chlorothiazid-Injektion nicht signifikant beeinflußt.

Das *Urinvolumen* (Abb. 1) *vor* Chlorothiazid steht in keiner Beziehung zum Glomerulusfiltrat. *Nach* Chlorothiazid ist in jedem Fall eine Zunahme zu beobachten. Die Einzelwerte zeigen jedoch



eine erhebliche Streuung, die irgendwelche mathematische Korrelation zum Filtrat maskiert und auf die Mitwirkung von filtrationsfremden Faktoren hindeutet. Man kann höchstens sagen, daß die kleinste prozentuale Zunahme auch den niedrigsten Filtratwerten entspricht.

Die *Natriumausscheidung vor* Chlorothiazid steht auch nicht in Beziehung zur Filtration (Abb. 2). *Nach* Chlorothiazid kommt es in jedem Fall zu einem Anstieg der Natriurese. Die Korrelation zum Filtrat ist aber keine einfache. Die ausgeschiedene Natriummenge nimmt zunächst mit der filtrierten Menge etwas ab. Bei einer weiteren Abnahme des Filtrates kommt es jedoch — bis die Filtrationsgröße etwa 20 ml/min beträgt — nicht mehr zu einer signifikanten Reduktion der Natriumausscheidung. Dies läßt auf eine starke Hemmung der tubulären Rückresorption schließen. Der maximale blockierbare Anteil

der *Natrium Rückresorption* scheint aber unter diesen Bedingungen bei 30% begrenzt zu sein, so daß eine weitere Abnahme der Filtration unterhalb 20 ml/min eine steile Abnahme der Natriurese hervorruft

Die *Kaliumausscheidung vor* Chlorothiazid ist etwas unterschiedlich und weist auch keine Beziehung zur Filtrationsgröße

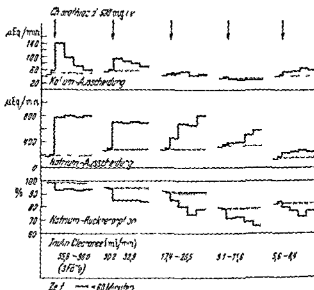


Abb 3 Verhalten der Kalium und Natrium Ausscheidung sowie der Natrium Rückresorption vor und nach Chlorothiazid bei 7 Fallen mit verschiedener Filtrationsgröße Rasche Abschwachung des kaluretischen Effektes mit Abnahme der Filtration bei relativ gut erhaltener Natriurese (infolge stark verminderter Natrium Rückresorption)

auf *Nach* Chlorothiazid kommt es in den Fallen mit gut erhaltener Filtration zu einer starken kurzdauernden Zunahme der Kaliurese (Abb 3) In Fallen mit niedriger Filtration ist der kaliuretische Effekt schwach oder fehlend, und zwar schon in einem Filtrationsbereich mit noch erheblicher Natriurese

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß eine Abnahme der glomerularen Filtration
auf Chlorothiazid relativ
nicht sehr ausgepragt ist
sistiert und *praktisch kein Primärharn* zur Rückresorption gelangt *(20)*, ist naturlich die Anwendung solcher Präparate sinnlos Außerdem sprechen chronische Nierenkranke mit einer

betrachtlichen Azotamie auf Diuretica nur schwach an Wenn man aber von diesen extremen Bedingungen absieht ist die gute Wirkung jedenfalls des Chlorothiazids erstaunlich Die Diskrepanz zu den oben erwahnten Tierexperimenten steht moglicherweise mit dem Zustand der Tubuli bei Nierenkranken in Zusammenhang Es ist anzunehmen daß der Untergang der Glomeruli und der Tubuli annahernd parallel erfolgt Jedenfalls werden bei chronischer Pyelonephritis chronischer Glomerulonephritis und Nephroangiosklerose glomerulare Filtration und PAH Clearance mehr oder weniger proportional reduziert auch wenn signifikante Gruppenunterschiede (glomerulare Filtration mehr bei glomerularen PAH Clearance mehr bei vascularen Prozessen) sich feststellen lassen (21) Andererseits scheinen die erhaltenen Tubuli noch recht funktionstuchtig zu sein (2 19) Es laßt sich z B tierexperimentell zeigen daß bei einseitiger Schrumpfniere die tubulare Fahigkeit zu konzentrieren und zu verdunnen intakt bleibt (7) Eine betrachtliche Streuung der tubularen Aktivitat ist auch bei solchen Tieren nicht vorhanden (6) Daß beim Menschen die Schrumpfniere mit einer Hypo bzw Isosthenurie einhergeht kann ubrigens theoretisch auf Grund der verminderten Filtration erklart werden (7) Wahrscheinlich sorgt beim Nierenkranken unter basalen Bedingungen eine kompensatorische Verminderung der tubularen Ruckresorption fur eine normale Natriumausscheidung

Aber auch nach Verabreichung eines Diureticums scheint der Kompensationsmechanismus zu wirken so daß die schon verminderte Ruckresorption noch weiter herabgesetzt wird Dieser Mechanismus bleibt z Z noch schwer verstandlich Es ist aber interessant, daß die relativ gut erhaltene Natriurese bei Nierenkranken teilweise auf Kosten der Kaliurese erfolgt Das *Fehlen einer signifikanten Kaliurese nach Chlorothiazid bei Patienten mit niedriger Filtration* steht ubrigens auch in einem gewissen Widerspruch zu den Tierexperimenten von Davidson u Mitarb (9)

Die oben gemachten Feststellungen stehen in Einklang mit der klinischen Erfahrung daß unter den Patienten mit nephrotischem Syndrom solche mit erniedrigter Filtration auf Steroide nicht wesentlich schlechter ansprechen als solche mit normalem Glomerulusfiltrat Zwar kommt es vor daß im Laufe einer ACTH Kur herabgesetzte Clearances etwas ansteigen dies kann zum diuretischen Effekt beitragen (24) Ausschlaggebend bleibt aber fur die Natriurese eine Herabsetzung der tubularen Ruckresorption wie im folgenden Beispiel

Pat M W 37jährig	Datum	Diurese ml/min	Glomerulus filtrat ml/min	Na Clearance ml/min	Rückresorbiertes Na (% vom filtrierten)	Nicht rückresorbiertes Na (% vom filtrierten)
	19 8	0,35	13,6	0,069	99,5	0,5
ACTH	23 8	0,48	21,2	0,006	99,97	0,03
	27 8	0,28	19,2	0,004	99,98	0 02
	31 8	0 21	22,8	0 04	99 82	0,18
	2 9	1 73	37,0	1 34	96,3	3 6
	5 9	2,29	51	1,9	96,3	3,7
	11 9	1,60	37,5	1,0	97,3	2,7
	17 9	0,56	39,5	0 38	99,0	1 0

Diese Zahlen lassen erkennen, daß während das Glomerulus filtrat progressiv eine 3—4fache Zunahme erfährt, der tubulär nicht resorbierte Natrium Anteil ein zweiphasiges Verhalten zeigt während der ACTH Kur eine starke Abnahme auf $^1/_{20}$ der Kontrollwerte, nach der Kur eine gewaltige Zunahme, so daß er vorübergehend das 7fache der Kontrollwerte erreicht In anderen Fallen bleibt die Filtration trotz Diurese unverändert (*24*)

Bis jetzt haben wir vorwiegend den Einfluß einer verminderten Filtration besprochen Es stellt sich die Frage, ob auch eine *Schädigung der Tubuli* die Ansprechbarkeit auf Diuretica verändern kann

Eine tubuläre Läsion ist sicher im zweiten Stadium der Schockniere sowie bei toxischen Nephropathien vorhanden (*20*, *22*) Man nimmt einerseits an, daß sie die Rückdiffusion des *Glomerulusfiltrates* ins Interstitium begunstigt Dies ist ein rein passiver Vorgang (kolloidosmotischer Sog der Plasma Eiweiße bei Schädigung der tubulären Barriere), welcher sich durch Diuretica nicht beeinflussen läßt Andererseits ist im sog polyurischen Stadium dieser Affektion die aktive Na- und Wasser Rückresorption stark vermindert, was wiederum auf ein Versagen der tubulären Funktion hinweist Daß die Wasser Rückresorption bis auf 63% des Filtrates sinken kann wie bei einem persönlich beobachteten Fall (22), beweist, daß auch der sog „obligate" Anteil, welcher normalerweise 85% betragen soll (*26*), erheblich vermindert ist Diuretica sind meines Wissens in diesem Stadium — aus naheliegenden Gründen — nie gegeben worden, es ist aber anzunehmen, daß sie wirkungslos bleiben würden

2 *Extrarenale Faktoren*

Mit diesem Abschnitt rücken wir dem Kern des Problems näher, denn diese Faktoren sind, mehr als die renalen, in den meisten Fällen für die Ansprechbarkeit maßgebend Vielfach sind es die

gleichen, welche eine Vermehrung der tubularen Ruckresorption bewirkend fur die Entstehung der Ödeme verantwortlich sind [illegible]

Corticoiden auch Catecholamine sowie Angiotensin und ahnliche Stoffe daran beteiligt Veranderungen des intrarenalen Blutdruckes (*8*) und, zum mindesten im akuten Experiment des Nierenvenen druckes (*5*) spielen auch eine Rolle Schließlich sind Storungen des Elektrolytgleichgewichtes ebenfalls imstande die Ansprech barkeit auf Diuretica zu verandern (*1 12 16 17*) Wir konnen an dieser Stelle auf Einzelheiten nicht ein gehen Es sei nur betont daß die Bedeutung der ein zelnen Faktoren von Fall zu Fall äußerst verschieden ist

Jedenfalls ist die Ant wort auf Diuretica nicht nur bei verschiedenen Nie renkrankheiten sondern auch bei verschiedenen Patienten mit der gleichen Nierenerkrankung und so gar beim gleichen Patienten in verschiedenen Stadien der Affektion sehr unter schiedlich Diese Besonder heiten durfen nicht außer acht gelassen werden wenn einzelne Diuretica mitein ander verglichen werden Ganz auffallend sind z B die Unterschiede beim ne phrotischen Syndrom wie folgendes Beispiel zeigt

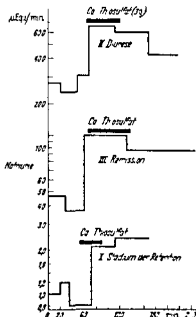


Abb 4 Natriuretische Wirkung des Calcium thiosulfats bei einem Fall von Lipoidnephrose in drei verschiedenen Stadien Die Natriurese nimmt jeweils um einen konstanten Prozentsatz zu

Bei einer Patientin mit Lipoidnephrose haben wir vor einigen Jahren mit J HODLER die Ansprechbarkeit auf ein mildes Diureticum, Calciumthiosulfat vergleichend untersucht Die gleiche Menge Calciumthiosulfat (3 g) wurde zu verschiedenen Stadien der Erkrankung i v injiziert

I Auf der Hohe der Natrium und Wasser Retention, II während der Diurese welche nach einer ACTH Kur auftrat, III nach abgeschlossener Diurese im Stadium der Ödemfreiheit

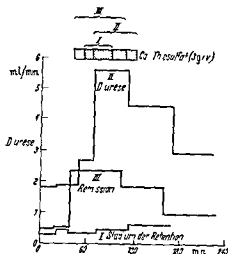


Abb 5 Diuretische Wirkung des Calciumthiosulfats beim gleichen Fall wie auf Abb 4 Kein Effekt im Stadium der Retention

Die Abb 4 laßt erkennen, daß in jedem Stadium die ausgeschiedenen Natriummengen nach Calciumthiosulfat um das 2—3fache ansteigen In Stadium I ist jedoch die Kontrollausscheidung so gering daß auch nach Calciumthiosulfat die Natriurese unbedeutend bleibt In folgedessen tritt in diesem Stadium auch keine Wasserdiurese auf (Abb 5) Dies im Gegensatz zu den anderen Versuchen (Stadium II und III), wo die Natriumausscheidung absolut gemessen betrachtlich ist und um ein erfreuliches Quantum zunimmt Dies entspricht der klinischen Erfahrung, daß Patienten mit Ödemen, die die kleinsten Mengen Natrium ausscheiden, auch am schwachsten auf Diuretica ansprechen

Eine weitere Tatsache ist erwahnenswert Bei Patienten welche Natrium stark retinieren, kann nach Gabe eines Diureticums Kalium anstatt Natrium zur Ausscheidung gelangen Diese Beobachtung zeigt wiederum daß bei Anwendung eines bestimmten Diureticums das Verhaltnis Natrium/Kalium im Urin sehr unterschiedlich sein kann, je nach dem Zustand des Patienten Dies mahnt zur Vorsicht wenn man diesbezuglich verschiedene Mittel vergleichen will

II Klinische Anwendung der Diuretica bei Nierenkranken

sche Nephritiden im vorgeruckten Stadium, die inadaquat behan

delte akute Anurie die dekompensierte Hypertonie mit Nephrosklerose können mit Wasser und Salzretention einhergehen Diuretica sind jedoch nur bei bestimmten Gruppen indiziert

1 Beim nephrotischen Syndrom
2 Bei gewissen chronischen Glomerulonephritiden
3 Bei Nephropathien mit kardialer Dekompensation
4 Chronische Hypertonien jeder Genese können versuchsweise mit Diuretica der Chlorothiazidgruppe behandelt werden (Blutdrucksenkung)

Ziffer 3 und 4 sollen an dieser Stelle gar nicht besprochen werden (s Referate FRIEDBERG HOLLANDER und LOSSE) Die Anwendung von Diuretica bei azotämischen chronischen Nephritiden mit Ödemen ist sofern diese nicht kardial bedingt sind nicht vielversprechend Immerhin ist in solchen Fällen ein Versuch mit Chlorothiazid gerechtfertigt Falls die glomeruläre Filtration noch ausreicht ist mit einer gewissen Diurese zu rechnen

Mit dem *nephrotischen Syndrom* möchten wir uns etwas ausführlicher befassen

Die Hauptrolle spielen bei der Behandlung des nephrotischen Syndroms die *Corticosteroide* (*13 14*) Bei günstigen Fällen können diese Substanzen eine totale Remission herbeiführen bei andern Fällen ist nur eine Besserung zu registrieren Versager sind eher selten kommen aber vor

Der Wirkungsmechanismus des ACTH und der Corticosteroide ist komplexer Natur (*24*) Erstens muß man eine spezifische Beeinflussung der glomerulären Permeabilität für Eiweiß annehmen so daß die Proteinurie abnimmt oder sogar verschwindet Zweitens ist ein Effekt auf die Bluteiweißkörper und die Fettfraktionen sicher vorhanden (Senkungsgeschwindigkeit und Hyperlipämie nehmen ab) Drittens wirken die Corticosteroide diuretisch meistens nach 10—14 Tagen Behandlung Daß es sich vorwiegend um eine Verminderung der tubulären Natriumrückresorption handelt haben wir schon vorher erwähnt Wie dies zustande kommt ist aber noch unklar Man kann sich vorstellen daß nach Absetzen einer 10tägigen ACTH Kur ein gewisser Hypocorticismus zu Salz und Wasser Ausscheidung führt Bei einer kontinuierlichen Prednison Therapie ist mit einer verminderten Bildung von endogenen Steroiden zu rechnen Es ist aber erstaunlich daß nur die Glucocorticoide diese diuretische Eigenschaft besitzen Vielleicht besteht schon normalerweise ein Synergismus zwischen Mineralo und Glucocorticoiden Nach FRIEDBERG und BONGIOVANNI (*10*) wäre eine gewisse Hydrocortison Konzentration im Blut notwendig damit das Aldosteron seine Wirkung entfalten

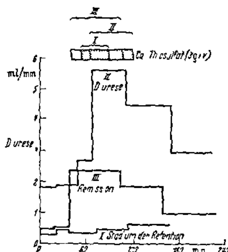


Abb 5 Diuretische Wirkung des Calciumthiosulfats beim gleichen Fall wie auf Abb 4 Kein Effekt im Stadium der Retention

Die Abb 4 laßt erkennen, daß in jedem Stadium die ausgeschiedenen Natriummengen nach Calciumthiosulfat um das 2—3fache ansteigen In Stadium I ist jedoch die Kontrollausscheidung so gering daß auch nach Calciumthiosulfat die Natriurese unbedeutend bleibt Infolgedessen tritt in diesem Stadium auch keine Wasserdiurese auf (Abb 5) Dies im Gegensatz zu den anderen Versuchen (Stadium II und III), wo die Natriumausscheidung, absolut gemessen, betrachtlich ist und um ein erfreuliches Quantum zunimmt Dies entspricht der klinischen Erfahrung daß Patienten mit Ödemen die die kleinsten Mengen Natrium ausscheiden auch am schwachsten auf Diuretica ansprechen

Eine weitere Tatsache ist erwahnenswert Bei Patienten welche Natrium stark retinieren, kann nach Gabe eines Diureticums Kalium anstatt Natrium zur Ausscheidung gelangen Diese Beobachtung zeigt wiederum daß bei Anwendung eines bestimmten Diureticums das Verhältnis Natrium/Kalium im Urin sehr unterschiedlich sein kann, je nach dem Zustand des Patienten Dies mahnt zur Vorsicht, wenn man diesbezuglich verschiedene Mittel vergleichen will

II Klinische Anwendung der Diuretica bei Nierenkranken

Ödeme kommen bei verschiedenen Nierenkrankheiten vor Am haufigsten und am starksten ausgebildet sind sie beim nephrotischen Syndrom Aber auch die akute Nephritis, gewisse chronische Nephritiden im vorgeruckten Stadium, die inadäquat behan

d

sl

I

1 Beim nephrotischen Syndrom
2 Bei gewissen chronischen Glomerulonephritiden
3 Bei Nephropathien mit kardialer Dekompensation
4 Chronische Hypertonien jeder Genese können versuchsweise mit Diuretica der Chlorothiazidgruppe behandelt werden (Blutdrucksenkung)

Ziffer 3 und 4 sollen an dieser Stelle gar nicht besprochen werden (s Referate FRIEDBERG HOLLANDER und LOSSE) Die Anwendung von Diuretica bei azotämischen chronischen Nephritiden mit Ödemen ist, sofern diese nicht kardial bedingt sind nicht vielversprechend Immerhin ist in solchen Fällen ein Versuch mit Chlorothiazid gerechtfertigt Falls die glomeruläre Filtration noch ausreicht, ist mit einer gewissen Diurese zu rechnen

Mit dem *nephrotischen Syndrom* möchten wir uns etwas ausführlicher befassen

Die Hauptrolle spielen bei der Behandlung des nephrotischen Syndroms die *Corticosteroide* (*13 14*) Bei günstigen Fällen können diese Substanzen eine totale Remission herbeiführen bei andern Fällen ist nur eine Besserung zu registrieren Versager sind eher selten, kommen aber vor

Der Wirkungsmechanismus des ACTH und der Corticosteroide ist komplexer Natur (*21*) Erstens muß man eine spezifische Beeinflussung der glomerulären Permeabilität für Eiweiß annehmen, so daß die Proteinurie abnimmt oder sogar verschwindet Zweitens ist ein Effekt auf die Bluteiweißkörper und die Fettfraktionen sicher vorhanden (Senkungsgeschwindigkeit und Hyperlipämie nehmen ab) Drittens wirken die Corticosteroide diuretisch, meistens nach 10—14 Tagen Behandlung Daß es sich vorwiegend um eine Verminderung der tubulären Natriumrückresorption handelt, haben wir schon vorher erwähnt Wie dies zustande

die Glucocorticoide diese diuretische Eigenschaft besitzen Vielleicht besteht schon normalerweise ein Synergismus zwischen Mineralo und Glucocorticoiden Nach FRERLEIN und BONGIOVANNI (*10*) wäre eine gewisse Hydrocortison Konzentration im Blut notwendig, damit das Aldosteron seine Wirkung entfalten

I. Auf der Höhe der Natrium- und Wasser-Retention. II. während der Diurese, welche nach einer ACTH-Kur auftrat. III. nach abgeschlossener Diurese im Stadium der Ödemfreiheit.

Die Abb. 4 läßt erkennen, daß in jedem Stadium die ausgeschiedenen Natriummengen nach Calciumthiosulfat um das 2—3fache ansteigen. In Stadium I ist jedoch die Kontrollausscheidung so gering, daß auch nach Calciumthiosulfat die Natriurese unbedeutend bleibt. Infolgedessen tritt in diesem Stadium auch keine Wasserdiurese auf (Abb. 5). Dies im Gegensatz zu den anderen Versuchen (Stadium II und III), wo die Natriumausscheidung absolut gemessen beträchtlich ist und um ein erfreuliches Quantum zunimmt. Dies entspricht der klinischen Erfahrung, daß Patienten mit Ödemen, die die kleinsten Mengen Natrium ausscheiden, auch am schwächsten auf Diuretica ansprechen.

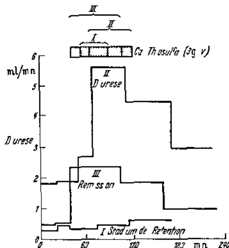


Abb. 5. Diuretische Wirkung des Calciumthiosulfats beim gleichen Fall wie auf Abb. 4. Kein Effekt im Stadium der Retention.

Eine weitere Tatsache ist erwähnenswert. Bei Patienten, welche Natrium stark retinieren, kann nach Gabe eines Diureticums Kalium anstatt Natrium zur Ausscheidung gelangen. Diese Beobachtung zeigt wiederum, daß bei Anwendung eines bestimmten Diureticums das Verhältnis Natrium/Kalium im Urin sehr unterschiedlich sein kann, je nach dem Zustand des Patienten. Dies mahnt zur Vorsicht, wenn man diesbezüglich verschiedene Mittel vergleichen will.

II. Klinische Anwendung der Diuretica bei Nierenkranken

Am
ro
ni
sche Nephritiden im vorgerückten Stadium die inadäquat ... an

protrahierten Cortico Therapie Hydrochlorothiazid verabreichen mußten Das Präparat wurde wochentlich 1—2 Tage gegeben Jedesmal erfolgte eine gute Diurese Nach einigen Monaten konnte schließlich die Patientin in Remission entlassen werden

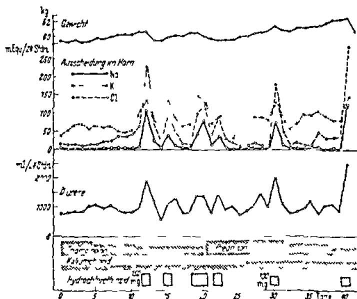


Abb 7 Intermittierende diuretische Behandlung einer Lipoidnephrose mit Hydrochlorothiazid (Esidrex) im Laufe einer protrahierten Cortico-Therapie

Zusammenfassung

Die Ansprechbarkeit auf Diuretica ist bei Nierenkranken von verschiedenen Faktoren abhängig Diese Faktoren lassen sich in renale und extrarenale einteilen

Unter den renalen Faktoren spielt eine chronische Reduktion der glomerulären Filtration bei der Chlorothiazid Diurese keine ausschlagge

uretisch

protrahierten Cortico-Therapie Hydrochlorothiazid verabreichen mußten. Das Präparat wurde wöchentlich 1—2 Tage gegeben. Jedesmal erfolgte eine gute Diurese. Nach einigen Monaten konnte schließlich die Patientin in Remission entlassen werden.

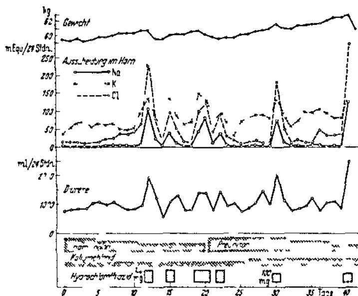


Abb. 7. Intermittierende diuretische Behandlung einer Lipoidnephrose mit Hydrochlorothiazid (Esidrex) im Laufe einer protrahierten Cortico-Therapie

Zusammenfassung

Die Ansprechbarkeit auf Diuretica ist bei Nierenkranken von verschiedenen Faktoren abhängig. Diese Faktoren lassen sich in renale und extrarenale einteilen.

Unter den renalen Faktoren spielt eine chronische Reduktion der glomerulären Filtration bei der Chlorothiazid-Diurese keine ausschlaggebende Rolle, solange die Inulin-Clearance nicht unterhalb von 15—20 ml/min sinkt. Sogar bei einer Filtration von 5—10 ml/min läßt sich immer noch mit Chlorothiazid ein schwacher, aber deutlicher diuretischer Effekt erzeugen. Unter diesen Umständen wirkt Chlorothiazid kaum noch kaliuretisch.

chlorothiazid und schwemmt 10 kg Ödeme in 12 Tagen aus Es wird erst dann mit der Cortico Therapie begonnen Im zweiten Fall (eine 48jährige Frau) konnte zunächst mit Prednison eine

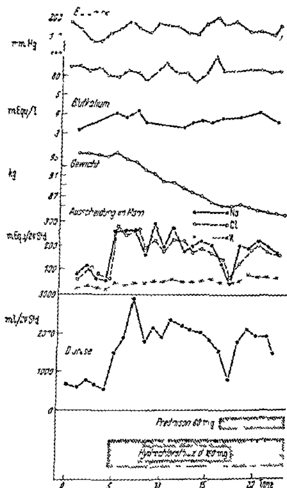


Abb 6 Starke diuretische und saluretische Wirkung des Hydrochlorothiazids (Esidrex) in einem unbehandelten Fall von nephrotischem Syndrom

Ausschwemmung der Ödeme erzielt werden In der Folge bestand jedoch eine starke Neigung zu Wasseransammlung die Proteinurie war immer noch beträchtlich, so daß wir neben einer

10 EBERLEIN W P and A M BONGIOVANNI J Clin Invest 37 889 (19 8)

Arch Physiol 261 62 (1957)
29 WESSON L G W P ANSLOW and H W SMITH Bull N Y Acad Med 24 586 (1948) — 30 WESTON R E and J D FISCHER J Clin Invest 27 561 (1948) 31 WIRZ H Helvet physiol pharmacol acta 14 353 (19)

Diskussion

KUSCHINSKY Herr BRUNNER hat in meinem Institut bei Ratten experimentelle Nierenschädigungen erzeugt um die Wirkung von Diuretica

KLEINSCHMIDT Es ist ja früher von amerikanischer Seite bei der akuten Niereninsuffizienz empfohlen worden Mannit in etwa 10%iger

REUBI Bei akuter Anurie ist ein osmotisches Diureticum wirkungslos

[1] Zschr exper Med (im Druck)

Fallen kommt die Anwendung von Diuretica im engeren Sinn in Frage Unter diesen ist der Chlorothiazid Gruppe der Vorzug zu geben

Summary

The responsiveness to diuretics of patients with renal disease depends on several factors renal and extrarenal

slight but definite increase in sodium and water excretion while the kali uretic effect is no longer present

More important for the responsiveness to diuretics are extrarenal factors like aldosterone which may enhance the tubular reabsorption of sodium and make diuretics less effective

Diuretics are most useful in the treatment of the nephrotic syndrome ACTH prednisone and triamcinolone act not only as diuretics but may influence specifically the glomerular lesions Among diuretics in the proper sense chlorothiazide and its derivatives are to be preferred

Résumé

La sensibilité aux diurétiques de malades atteints d affections rénales dépend de divers facteurs rénaux et extra rénaux

Parmi les premiers la réduction chronique de la filtration glomérulaire

d effet kaliurétique

Pour la sensibilité aux diurétiques les facteurs extrarénaux sont bien

Literatur

Invest 37 548 (1958)

Ansprechen auf Hy[illegible] werden kann, während

welcher Grad von Schädigung bei den Tieren vorliegt?

KUSCHINSKY: Nach 4—6 Wochen war eine Niereninsuffizienz eingetreten. Die Schädigung war bei den Ratten ziemlich eindeutig.

SARRE: Hatten Sie Reststickstoffsteigerung?

KUSCHINSKY: Ja, die Bluthamstoffwerte waren auf das 2—3fache erhöht.

zuführen ist.

SARRE: Bei Nephrosen, das ist doch kaum möglich?

[illegible]

HEINTZ: Prof REUBI ist auf d e veränderte …

REUBI: Es war ein terminaler Zustand mit Ödemen Es waren lästige Ödeme, Ascites vor allem, und deswegen habe ich das versucht.

HEINTZ. Sie haben in einem Bild gezeigt, daß ein Anstieg des Reststickstoffs — sehr gering — auftrat Ich wollte erwähnen daß wir dies ofters beobachtet haben besonders bei Patienten am Rande der Niereninsuffizienz, also z B bei chronischer Nephritis bei welchen wir zur Blutdrucksenkung Chlorothiazid gaben Auch bei malignen Sklerosen am Rande der Niereninsuffizienz haben wir das gesehen

REUBI: Es hat fur mich keine große Bedeutung, ob der Reststickstoff 100 oder 110 mg % beträgt Und wenn Sie Chlorothiazid weitergeben, findet in den meisten Fallen kein weiterer Anstieg statt, sondern der Reststickstoff wird sich entweder stabilisieren oder wieder sinken Das sieht man nämlich bei Patienten mit Hypertonie, die mit solchen Mitteln behandelt werden Fur mich ist das keine Kontraindikation

HEINTZ: Nicht ein Reststickstoffanstieg von 100 auf 110 mg %, aber man kann doch z B auch einen Anstieg von 50 auf 90 mg % beobachten

REUBI· Das habe ich noch nie gesehen, wenn nicht andere Faktoren mitspielen

… habe ich Bedenken Hydro

The antihypertensive actions of mercurial, thiazide, and spirolactone diuretics

By

William Hollander, Aram V. Chobanian and Robert W. Wilkins

Introduction

A number of diuretic agents such as chlorothiazide hydro chlorothiazide and the organic mercurials have been shown to be useful not only in congestive heart failure but also in arterial hypertension (*1—11*) The exact manner in which these agents lower blood pressure has not been clearly established Studies in our laboratory have indicated that the antihypertensive effect of these agents is not due solely to a loss of body sodium (*4 8 10 11*) The metabolic studies which support such a conclusion are reviewed in the present report In addition the antihypertensive actions of a new group of diuretic compounds the steroidal lactones are described

Procedure and results

The temporal relationship of the antihypertensive action of chlorothiazide to its effect on sodium and potassium excretion is shown in Fig 1

A reduction in blood pressure occurred after oral chlorothiazide [illegible]

and were greatest on the first day of chlorothiazide administration whereas the losses of body potassium occurred gradually over a period of 5 days During these periods the net losses of sodium and potassium were 170 meq and 136 meq respectively

When chlorothiazide was withdrawn and the daily intake of sodium was reduced to only 9 meq on the 12th metabolic day the blood pressure did not rise but remained at the previous level of reduction During this period the negative sodium balance previously caused by chlorothiazide persisted but the cumulative negative balance of potassium disappeared

chlorothiazide to make a comparison I should not say that the mercurials never produce a good diuresis in nephrotic syndrome

REUBI I would not say that the mercurials do not produce a diuresis I said that they can produce some diuresis but that the tolerance to these drugs is usually poor

CH K FRIEDBERG My experience is that if you get a good diuresis it generally does not harm renal function Difficulty sometimes arises when mercurial diuretics are repeated even though there has been no satisfactory response

REUBI Of course you can occasionally get a good response with

mercurials

The antihypertensive actions of mercurial, thiazide, and spirolactone diuretics

By

William Hollander, Aram V Chobanian and Robert W Wilkins

Introduction

A number of diuretic agents such as chlorothiazide hydro chlorothiazide and the organic mercurials have been shown to be useful not only in congestive heart failure but also in arterial hypertension (*1—11*) The exact manner in which these agents lower blood pressure has not been clearly established Studies in

described

Procedure and results

The temporal relationship of the antihypertensive action of chlorothiazide to its effect on sodium and potassium excretion is shown in Fig 1

A reduction in blood pressure occurred after oral chlorothiazide

... were greatest on the first day of chlorothiazide administration whereas the

period of 5 d

and potassiu

When chlorothiazide was withdrawn and the daily intake of

ously caused by chlorothiazide persisted but the cumulative negative balance of potassium disappeared

RFUBI: Es sind ganz andere Vorgänge, welche zur Ausscheidung von Harnstoff oder von Harnsäure in der Niere führen Sie haben im zweiten Fall mit einer erheblichen aktiven Rückresorption zu tun, die sich durch verschiedene Pharmaka hemmen läßt, und im ersten Fall nicht Man kann ohne weiteres verstehen, daß es nicht parallelgeht

[illegible]

chlorothiazide to make a comparison, I should not say that the mercurials never produce a good diuresis in nephrotic syndrome

RFUBI· I would not say that the mercurials do not produce a diuresis I said that they can produce some diuresis, but that the tolerance to these drugs is usually poor

CH. K. FRIEDBERG· My experience is that if you get a good diuresis, it generally does not harm renal function. Difficulty sometimes arises when mercurial diuretics are repeated even though there has been no satisfactory response

RFUBI Of course, you can occasionally get a good response with mercurials, but in my experience the chlorothiazide group shows greater efficacy, and the tolerance of the patient is much better You probably

[illegible]

mercurials

[illegible] Diskussion ist, daß entgegen

[illegible]

The antihypertensive actions of mercurial, thiazide, and spirolactone diuretics

By

William Hollander, Aram V Chobanian and Robert W Wilkins

Introduction

A number of diuretic agents such as chlorothiazide hydro chlorothiazide and the organic mercurials have been shown to be useful not only in congestive heart failure but also in arterial hypertension (*1—11*) The exact manner in which these agents lower blood pressure has not been clearly established Studies in our laboratory have indicated that the antihypertensive effect of these agents is not due solely to a loss of body sodium (*4 8 10 11*) The metabolic studies which support such a conclusion are reviewed in the present report In addition the antihypertensive actions of a new group of diuretic compounds the steroidal lactones are described

Procedure and results

The temporal relationship of the antihypertensive action of chlorothiazide to its effect on sodium and potassium excretion is shown in Fig 1

A reduction in blood pressure occurred after oral chlorothiazide during a moderately high sodium intake and was associated with

[illegible]

whereas the losses of body potassium occurred gradually over a period of 5 days During these periods the net losses of sodium and potassium were 170 meq and 136 meq respectively

When chlorothiazide was withdrawn and the daily intake sodium was reduced to only 9 meq on the 12th metabolic day, blood pressure did not rise but remained at the previous lev reduction During this period the negative sodium balance ously caused by chlorothiazide persisted but the cum negative balance of potassiu disappeared

Following the reinstitution of chlorothiazide on the 19th metabolic day, additional losses of body sodium and potassium occurred, but without further reduction in blood pressure

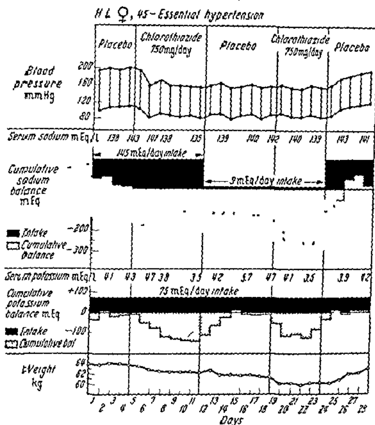


Fig 1 Chart showing the effect of oral chlorothiazide on sodium and potassium balance in a patient with essential hypertension

After again withdrawing chlorothiazide, but at the same time increasing the daily sodium intake to 145 meq, the blood pressure increased to the pre treatment level while the sodium and potassium balances returned to or above the control values

These and other similar metabolic studies (*8, 10, 11*) indicate that the antihypertensive effect of chlorothiazide is initiated by a saluresis and can be maintained after the withdrawal of the drug by a reduced sodium intake

The antihypertensive action of the mercurial diuretics also appears to be quite similar to that of chlorothiazide Thus in Fig 2 the effects of intravenous mercaptomerin are shown on the blood pressure and sodium balance in a hypertensive subject

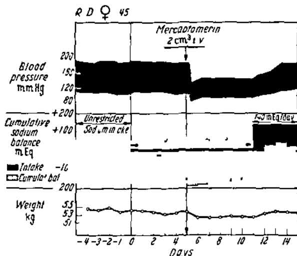


Fig 2 Chart showing the effect of intravenous mercaptomerin on blood pressure and sodium balance in a patient with essential hypertension

During a restricted sodium intake and about 16 hrs after the administration of mercaptomerin a striking reduction in blood pressure occurred and was associated with a net sodium loss of 182 meq The hypotensive effect of this mercurial, like that of chlorothiazide, persisted until the negative balance, which could be maintained by marked sodium restriction reverted to and above control values following an increase of the sodium intake from 9 to 145 meq per day

Thus a reduction in body sodium apparently is capable of maintaining the hypotensive effect of chlorothiazide or of mercurial diuretics However, experiments such as the one shown in Fig 3 indicate that sodium depletion may not be the sole cause of the antihypertensive action of these compounds Fig 3 shows that chlorothiazide continued to exert a hypotensive effect even when fluorohydrocortisone was added to the chlorothiazide on the 14th metabolic day and counteracted the natriuretic effect of the

the diuretic effect of chlorothiazide include a reduction in glomerular filtration rate and an increase in aldosterone activity

	Duration	B P	Wgt (kg)	Body Na / Kg Wgt	Serum (mEq/L)			
					K	Na	CO_2	CL
Control	4Wks	190/100	64 5	32 4	3 9	137	24	104
Rauwolfia	6Wks	190/95	65 9	32.8	4 2	138	26	104
Chlorothiazide + Rauwolfia	8Wks	130/80	66 2	34 3	2 8	141	28	99

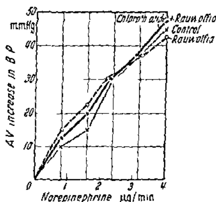


Fig 5 Chart showing the effect of chlorothiazide on the reactivity of the blood pressure to norepinephrine in a subject with essential hypertension

Chlorot ... appear to have a selective" ... sense that ... normotensi ... these compounds might lower blood pressure by interfering with some pressor mechanism possibly located in the kidney Although preliminary observations suggested that chlorothiazide might depress serum renin, subsequent studies have not substantiated

pressure to norepinephrine In these experiments chlorothiazide given alone (Fig 4) for 8 weeks and in combination with Rauwolfia (Fig 5) for 8 weeks did not alter significantly the reactivity

of the blood pressure to increasing doses of norepinephrine in spite of the fact that it did exert a striking hypotensive effect. However it is noteworthy in Fig 4 that *early* in contrast to

Table 2 *Comparative effects of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the blood pressure of 62 hypertensive subjects*

Drugs	No of cases	Average B P reduction (mm Hg)	Range of B P reduction (mm Hg)	Average diuretic dosage (mg/day)	Diuretic dose range (mg/day)
Chlorothiazide alone	19	18/10	15/10—60/25	750	375—1000
Hydrochlorothiazide alone	19	24/14	20/10—70/30	75	37 5—100
Other antihypertensive drugs					
+ Chlorothiazide	43	32/18	20/10—60/25	750	250—1000
+ Hydrochlorothiazide	43	38/22	20/15—80/40	75	25 0—100

late in the course of therapy with chlorothiazide its hypotensive effect was associated with a decrease in the blood pressure responses to norepinephrine. These early changes in vascular reactivity might well be related to a reduction in body sodium.

The mode of action of hydrochlorothiazide on the blood pressure as indicated by clinical observations and metabolic studies is entirely similar to that of chlorothiazide. However mg for mg hydrochlorothiazide appears to be about ten times more potent than chlorothiazide both as a diuretic and antihypertensive agent.

The comparative blood pressure and blood chemical

Table 3 *Comparative effects of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the blood chemistries of 35 hypertensive subjects*

	Control	Chloro[1]	Hydro[2]
Serum Na (meq/l)			
Average	142	141	141
Range	138—148	134—146	134—144
Serum K (meq/l)			
Average	4 2	3 7	3 7
Range	3 8—4 8	2 1—4 7	2 2—4 5
Serum CO_2 Content (Vol %)			
Average	28 1	30 4	30 6
Range	25—32	25—36	25—36
Serum Cl (meq/l)			
Average	103	99	99
Range	99—108	94—104	95—105
B U N (mg %)			
Average	21	24	24
Range	9—34	9—40	12—42

[1] Av Dose 750 mg day (range = 250—1000 mg day)
[2] Av Dose 75 mg/day (range = 25—100 mg day)

compounds the average reduction in blood pressure was slightly but significantly greater during the hydrochlorothiazide than during the chlorothiazide treatment In about 1 out of 10 subjects

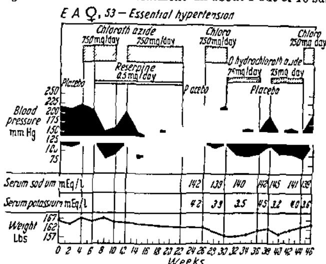


Fig 6 Chart showing the comparative effects of chlorothiazides on the blood pressure of a hypertensive subject

the blood pressure responses were strikingly greater to hydro

... 6 shows the compar

alone, produced a comparable reduction in blood pressure

The effective hypotensive dosage of hydrochlorothiazide averaged 75 mg per day but ranged between 25 and 150 mg per day It is interesting that, as the dosage of hydrochlorothiazide was increased toward a maximal dose of 150 mg per day, its anti hypertensive action also increased in 3 of 10 subjects, but that its side effects, inc ... and rise in blood urea nitr

In general ...

matic side effects, which occurred uncommonly, were similar to those after chlorothiazide and included weakness, epigastric

distress constipation paraesthesia skin rash and digitalis toxicity The effects of continuous hydrochlorothiazide administration on the serum electrolytes and blood urea nitrogen (in 1/10 the dosage of chlorothiazide) also were not significantly different from those of chlorothiazide (Table 3) These changes in the blood chemistry produced by chlorothiazide and hydrochlorothiazide usually were not clinically detectable but appeared to be related largely to the dosage of the drugs They also appeared to occur more frequently and strikingly during a restricted than an unrestricted salt diet especially in patients with pre existing renal disease

The most frequent change in the blood chemistry caused by chlorothiazide and hydrochlorothiazide was a reduction in the serum potassium which decreased by more than 4 meq/l in about 40% and to below 3 5 meq/l (the lower range of normal) in about 20% of the cases Hypochloraemic alkalosis was infrequent occurring in about 10% of the patients A decrease in serum sodium of greater than 8 meq/l accompanied by a reduct
also was uncommon being f
urea nitrogen by 10 to 1
the subjects These chang
electrolytes reverted to of the
drugs In order to preven ations the thiazide compounds are now being given in as reduced a dosage as possible and usually with a diet unrestricted in sodium and high in potassium

Since the possibility was considered that the correction of the initial sodium losses during continued chlorothiazide or hydrochlorothiazide treatment might be due to an increased aldosterone excretion an aldosterone antagonist SC 8109 was studied during the actions of chlorothiazide or hydrochlorothiazide Fig 7 shows one of the first metabolic studies with the spirolactone compound SC 8109 In this experiment SC 8109 was administered on the 11th metabolic day when chlorothiazide was causing no further reductions in blood pressure or body sodium SC 8109 given in combination with chlorothiazide for 4 days then produced an additional loss of 181 meq of sodium and a further decrease in blood pressure of 35/10 mm Hg During this period there was a slight increase in serum potassium without an appreciable change in serum sodium After withdrawing SC 8109 in the 15th metabolic day while continuing chlorothiazide the cumulative negative sodium balance decreased while the blood pressure increased to the levels that existed before the administration of SC 8109 The results of the remaining part of the experiments with fluorohydrocortisone were similar to those already shown in Fig 3

These as well as other similar metabolic studies support the hypothesis that the natriuretic and possibly some of the hypotensive effects of chlorothiazide and hydrochlorothiazide tend to be counteracted by an increase in aldosterone activity The stimulus

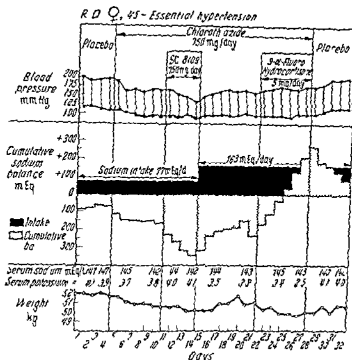


Fig Chart showing the effect of a spirolactone (SC 8109) and 9 α fluorohydrocortisone on the diuretic and hypotensive actions of chlorothiazide in a subject with essential hypertension

for an augmented mineralocorticoid excretion by the adrenals might arise from a reduced body sodium or a contracted blood volume caused initially by the thiazide compounds

SC 8109 alone also has been found to cause a sodium diuresis in normal and in hypertensive subjects during a moderately high intake of dietary sodium (11) Although these observations might suggest a non-specific diuretic action of the drug they are consistent with the hypothesis that there is an antagonistic action of SC 8109 in subjects with normal as well as increased amounts of mineralocorticoids

In the past few months spironolactone (SC 9420) a more potent steroidal antagonist than SC 8109 has been studied in 32 hypertensive subjects during an unrestricted dietary salt

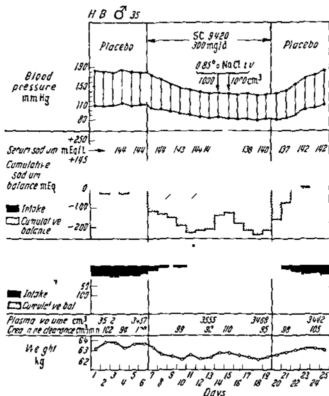


Fig 8 Chart showing the effect of SC 9420 a steroidal lactone and antagonist in a hypertensive subject

it had been reduced by chlorothiazide

The metabolic effects of spironolactone, alone, in a hypertensive subject are shown in Fig 8 During a moderately high sodium

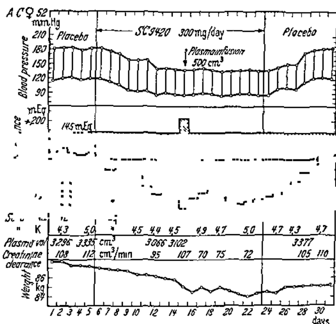


Fig 9 Chart showing the effect of SC 9420 a steroidal lactone and antagonist in a hypertensive subject

during spironolactone administration, but serum sodium and ... change ... again ... balance

but without increasing the blood pressure ... hypotensive effect of spironolactone is shown to be associated not only with a negative sodium balance but also with a reduction in plasma

volume and creatinine clearance It is interesting that spirono lactone continued to exert an antihypertensive effect even when the plasma volume was then re expanded to and above the control values by the infusion of 500 cm³ of plasma The observations in these two and five other similar experiments suggest that the

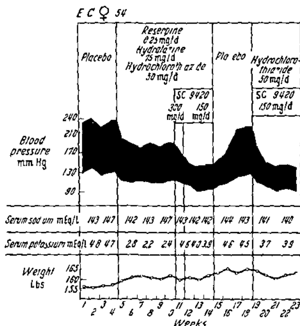


Fig 10 Chart showing the effect of SC 9420 a steroidal lactone and antagonist in a hypertensive subject

hypotensive action of spironolactone like that of chlorothiazide may not be due solely to a reduction in body sodium or in plasma volume

The clinical effects of spironolactone when added to other antihypertensive drugs are shown in Fig 10 A combination of reserpine hydralazine and hydrochlorothiazide had produced a moderate reduction in blood pressure However, the patient experienced extreme weakness which was associated with a marked depression of serum potassium to 2 2 meq/l Following the addition of spironolactone there was a further reduction in blood pressure,

an increase in serum potassium to normal and a complete disappearance of all symptoms In the last part of the study satisfactory control of the blood pressure and serum electrolytes was achieved with relatively small doses of hydrochlorothiazide and spironolactone These and other similar studies indicate that spironolactone might be a useful adjunct in the management of arterial hypertension

Summary

The early antihypertensive effect of chlorothiazide, as indicated by

even
cellul
diuret
pressor mechanism is suggested

drugs

Zusammenfassung

Wie sich aus Bilanzuntersuchungen ergibt, geht im Beginn der anti

References

1 FORD, R V, J H MOYER, C HANDLEY and C L SPURR Med Rec Ann 51, 376 (1957)
2 LARAGH, J H, H O HEINEMANN and F E DEMARTINI J Amer Med Ass 166, 145 (1958)
3
468 (1957)
6 TAPID, F A, H P DUSTAN, R A SCHNECKLOTH, A C CORCORAN and
7
8
9
456 (1958)
10 HOLLANDER, W A V CHOBANIAN and R W WILKINS Circulation 19, 827 (1959)
11 HOLLANDER W A V CHOBANIAN and R W WILKINS In The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease Ed J H MOYER Philadelphia/London Saunders 1959, p 570

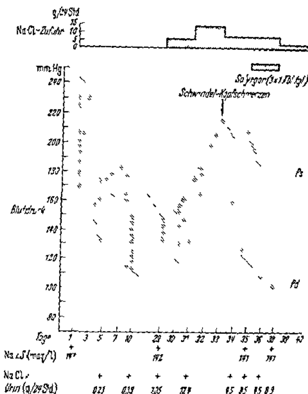


Abb 1 Verhalten des Ruhe Blutdrucks in Abhängigkeit von der NaCl Zufuhr sowie nach peroraler Salyrgan Gabe (W 1 ♀ 62 Jahre essentielle Hypertonie)

Kationenaustauscher

Mit der Einfuhrung der Kationenaustauscher schienen sich zunachst neue Moglichkeiten fur eine relativ gefahrlose Dauertherapie des Hochdrucks durch Natriumentzug zu eroffnen (*15*) In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte über gunstige Wirkungen der Kationenaustauscher bei der Hypertonie (*5, 12, 16, 17 26, 27, 29 34, 35 40 42, 48 57, 64, 73*) Bei gleichzeitiger Anwendung von Kationenaustauschern und spezifischen blutdrucksenkenden Medikamenten konnen letztere oft erheblich reduziert werden (*26, 27, 29*)

Leider haben die Kationenaustauscher die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllt Sie haben sich weder in der Ödem noch in der Hochdrucktherapie durchsetzen können Dafür sind in

(*3, 9, 11, 32, 33, 36, 39, 43, 57, 62, 63, 65, 66, 67, 75, 76*) Auch sympathektomierte Patienten sprechen häufig erstaunlich gut auf Chl an (*22—25, 75, 76*) Die spezifischen drucksenkenden Substanzen können häufig um 50% reduziert oder völlig weggelassen werden (*9, 22—25, 52, 65*) Die orthostatische Reaktion nach Ganglienblockern wird durch Chl erheblich verstärkt (*11, 20, 22—25, 52, 65*) Chl allein verursacht jedoch keine orthostatische Blutdruckreaktion (*3, 24*)

4 Chl ist bei guter Verträglichkeit über Monate unvermindert wirksam Der blutdrucksenkende Effekt tritt im allgemeinen 6—70 Std nach peroraler Applikation ein. Manchmal können jedoch 14 Tage bis zu einer erkennbaren Wirkung vergehen 1—14 Tage nach Absetzen des Präparates wird ein Wiederanstieg des Blutdrucks beobachtet (*3, 22—25*)

5 Die diätetischen Kochsalzbeschränkungen können bei Chl-Medikation wesentlich erleichtert (*3 63*) oder aufgehoben werden (*63, 75, 76*)

6 Unter Chl sind die sonst bei Hypertonikern häufig zu beobachtenden Blutdruckschwankungen wesentlich geringer ausgeprägt (*22—25*)

Im Verlaufe weiterer Prüfungen diuretisch wirksamer Sulfonamide wurde von DE STEVENS u Mitarb das Hydrochlorothiazid (Hy) synthetisiert Es unterscheidet sich chemisch vom Chl durch die Hydrogenierung des heterocyclischen Ringes Erste

46, 50, 61)

In Abb 2 ist das Verhalten der Urinelektrolyte und der Urinmenge vor und nach Verabreichung von 50 mg Hy bei

In Abb 3a ist das Verhalten des Blutdrucks von essentiellen Hypertonikern nach kochsalzarmer Diät und Verabreichung von

Chl bzw Hy graphisch dargestellt Es zeigt sich daß beide Substanzen gleich wirksam sind Aus Abb 3b geht hervor daß es

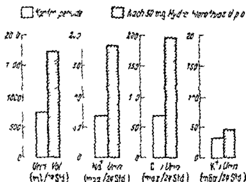


Abb 2 Verhalten der Urinelektrolyte und des Urinvolumens vor und nach Verabreichung von 50 mg Hydrochlorothiazid (Mittelwerte von 8 ödemfreien Individuen) Nach Losse u Mitarb (46

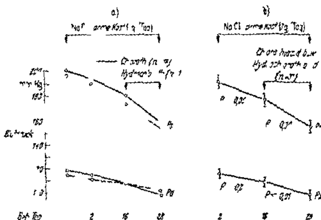


Abb 3a u b Graphische Darstellung der durchschnittlichen Blutdruckwerte von 31 essent Hypertonikern bei Behandlung mit NaCl armer Kost (NaCl im Urin am 16 Tag 1 1 g) und Saluretica a getrennte Darstellung der Chlorothiazid bzw Hydrochlorothiazid Gruppe b Zusammenfassung beider Gruppen mit Berechnung der Signifikanz ($P < 0.05$ = signifikant)

nach alleiniger Verabreichung von Sulfonamiddiuretica zu einem

Bl tdr nl n n n t l L t n ...
b
is
mit renaler Hypertonie dargestellt

Eine Beeinflussung des normalen Blutdrucks durch Hy konnten wir nicht beobachten Auch sahen wir weder nach Chl

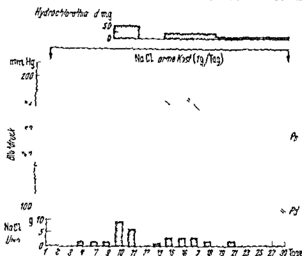


Abb 4 Verhalten des Blutdrucks unter Hydrochlorothiazid Behandlung (B M 3? Jahre Pyelonephritis)

noch nach Hy allein eine orthostatische Reaktion d h eine Ver

Nebenerscheinungen der Sulfonamiddiuretica

Nach langer dauernder Verabreichung von Chl bzw Hy insbesondere wenn die Dosis fur ersteres 500 mg und fur letzteres 25 mg uberschreitet werden neben allergischen Phanomenen (*11*) ... Bl t (*15 16 55*) n cht

... der Hypokali ... en und Herz ... Verabreichung ... iumsubstitution

mit Obstsäften oder Kaliumchlorid Insbesondere bei Patienten mit Morbus Cushing die a priori eine höhere Kaliumausscheidung haben treten häufig schwer zu beeinflussende Hypokaliämien auf

Sonstige Nebenwirkungen konnten wir an einem Beobachtungsgut von annähernd 200 Patienten die Chl bzw Hy in niedriger Dosierung über Wochen und Monate erhielten nicht beobachten Bei Verabreichung von nicht mehr als 20 mg Hy pro Tag lassen sich Nebenwirkungen weitgehend vermeiden Es empfiehlt sich daher diese Dosierung bei ambulanter Dauertherapie nicht zu überschreiten

Von großer praktischer Bedeutung ist die Frage ob wie einige Autoren meinen bei kontinuierlicher Anwendung der Sulfonamiddiuretica die diätetischen Kochsalzeinschränkungen gemildert oder aufgehoben werden können Wir sind der Ansicht daß diese Frage nicht generell entschieden sondern nur individuell beurteilt werden kann Selbstverständlich sollten die Diuretica grundsätzlich nur dann dauernd gegeben werden wenn eine diätetische Kochsalzbeschränkung nicht möglich ist Da ihr blutdrucksenkender Effekt durch Kochsalzentzug gesteigert (75) und durch Kochsalzzulage abgeschwächt werden kann (23) sind bei uneingeschränkter Kochsalzzufuhr größere Dosen dieser Medikamente erforderlich Da wir für die Dauertherapie eine obere Grenze von 20 mg Hy nicht überschreiten wollen ermitteln wir für jeden einzelnen Patienten die für diese Dosis noch tragbare tägliche Kochsalzzufuhr Sie beträgt etwa 3—5 g NaCl pro Tag Diese erleichterte Kochsalzbeschränkung läßt sich nach unserer Erfahrung im allgemeinen auch ohne Schwierigkeiten durchführen

Wenn die alleinige Hy Medikation nicht zu dem gewünschten Effekt führt kombinieren wir je nach Bedarf mit einem Medikament aus der Gruppe der Rauwolfia Alkaloide der Hydrazinophthalazine oder der Ganglienblocker Hierbei muß besonders darauf geachtet werden daß für diese Medikamente häufig nur erheblich geringere Dosen als bei alleiniger Anwendung benötigt werden Vom Hy geben wir anfänglich 25—50 mg und nach Rückgang der Kochsalzausscheidung im Urin 10 bis höchstens 20 mg pro Tag

Zusammenfassend kann gesagt werden daß die Einführung der Sulfonamiddiuretica einen Fortschritt in der Behandlung der Hypertonie bedeutet Mit diesen Substanzen gelingt es bei nur geringer diätetischer Kochsalzbeschränkung eine gleichmäßige Kochsalzdiurese zu erzeugen und einen erheblichen Prozentsatz der Hypertoniker günstig zu beeinflussen Bei guter Verträglichkeit und geringen Nebenwirkungen gestatten diese Substanzen eine Dauertherapie die bisher nicht möglich war

Sonstige Diuretica

Die Purinkörper neben den Digitalisglykosiden die ältesten Diuretica haben für die Hochdrucktherapie keine Bedeutung erlangt. Neue Wege beginnen sich dagegen mit der Entwicklung von Aldosteronantagonisten abzuzeichnen. Diese Stoffe, von denen die Spirolaktone bereits mit Erfolg bei der Hypertonie verwendet wurden, hemmen den natriumretinierenden Effekt von Aldosteron und DOCA. Bisher liegen jedoch noch nicht genügend Erfahrungen vor, die ein abschließendes Urteil gestatten.

Wirkungsmechanismus der blutdrucksenkenden Diuretica

[illegible]

[illegible] der typischen

samkeit bei den relativ kochsalzunempfindlichen fixierten Hypertonien spricht gegen eine solche direkte Gefäßwirkung. Darüber

[illegible]

ebenso wie bei der experimentellen Hypertonie erhebliche Störungen im Kochsalz- und Wasserhaushalt (7, 13, 11, 49). Dabei deutet die Tatsache, daß der Kochsalzspiegel im Serum gewöhnlich

[illegible]

Tobian u. Mitarb. sowie anderen Autoren [illegible] menschlichen Hypertonikern bzw. hypertonen Tieren einen erhöhten Wasser- und Natriumgehalt in bestimmten Gefäßgebieten und im Skeletmuskel fanden. Falls diese Veränderungen

auch in den Arteriolen vorliegen ließe sich der erhohte Blutdruck

stellungen richtig sind kann der blutdrucksenkende Effekt aller Maßnahmen die zu einer Verminderung des Kochsalzbestandes des Organismus fuhren auf einen Nenner gebracht werden Durch Austritt von Natrium und Wasser aus den Arteriolenwanden werden die Gefaßlumina weiter und der periphere Widerstand sinkt ab Von EURMAN u Mitarb konnte eine solche Weiter

hervorgeht daß nach langerer Verabreichung von kochsalzarmer Kost sowie nach Gabe von Chl eine wesentlich starkere pressori sche Reaktion vorhanden ist als vor der Behandlung Dies ließe sich im Sinne von TOBIAN so deuten daß die Gefaßperipherie durch Kochsalzentzug weiter geworden und damit die Kontrak

Isolierte Gefaßmuskelstreifen reagieren in kochsalzarmer Flussig keit auf Epinephrin mit einer verstarkten Kontraktion (BOHR) Aus tierexperimentellen Untersuchungen ergeben sich gewisse Hinweise dafur daß die Sulfonamiddiuretica den Hochdruck uber den Natriumhaushalt beeinflussen Und zwar scheint ein partieller Antagonismus zu den salzretinierenden Nebennierenrindensteroi den vorzuliegen So konnte von BEYER nachgewiesen werden daß bei gleichzeitiger Gabe von Chl und Aldosteron eine Natrium retention unterbleibt GROSS u Mitarb zeigten daß der Cortexon Kochsalzhochdruck bei der Ratte durch Hy verhindert werden kann Der Hydrocortisonhochdruck dagegen der zu seiner Ent stehung kein Kochsalz benotigt bleibt unbeeinflußt (*10*)

Somit ware die Wirkung von Chl bzw Hy eine zweifache Einmal wird der Mechanismus der zur Natriumretention fuhrt unterbrochen wobei wahrscheinlich gleichzeitig Natrium aus dem Gewebe mobilisiert wird und zum anderen wird durch Blockierung des Ruckresorptionsmechanismus in den Nieren die Natrium ausscheidung gefordert Mit einer Mobilisierung von retiniertem Natrium und Wasser d h einer Verschiebung zwischen den einzelnen Flussigkeitsraumen des Organismus laßt sich auch die

Beobachtung (75 76) erklären daß der Blutdruck nach Verabreichung von Chl bereits absinken kann bevor eine deutliche Natriurese einsetzt Auch der gegenüber anderen natriumentziehenden Maßnahmen wesentlich raschere Wirkungseintritt der Sulfonamiddiuretica dürfte auf ihre aktive Gewebswirkung zurückzuführen sein

Eine solche Betrachtungsweise der Sulfonamiddiuretica erleichtert nicht nur das Verständnis aller bisher beobachteten Wirkungen dieser Stoffe auf den Blutdruck sondern sie führt auch zu der Schlußfolgerung daß ein für die Pathogenese der essentiellen Hypertonie bedeutsamer Mechanismus d h die Kochsalzretention durch sie kausal beeinflußt werden kann

Zusammenfassung

essentiellen Hypertonikern günstig zu beeinflussen vermögen Nebenwirkungen Dosierung und der vermutliche Wirkungsmechanismus werden besprochen

Summary

anti hypertensive agents exert a beneficial effect on elevated blood pressure especially in patients with essential hypertension Side effects dosage and the probable mechanism of action of these drugs are discussed

Résumé

Après une brève revue de la bibliographie l auteur relate ses propres expériences avec les nouveaux diurétiques sulfamidés (chlorothiazide et hydro chlorothiazide) dans le traitement de l hypertension artérielle On a montré que ces substances seules ou associées aux antihypertenseurs habituels peuvent exercer une influence favorable sur une tension trop élevée notamment lors d hypertension essentielle L auteur discute aussi les effets secondaires la posologie et le mode d action probable de ces substances

Literatur

Circulation 17 746 (1958) — 7 Braun Menendez E Water and electro-

9 Caldwell J R and R J Karjala Henry Ford Hosp Med Bull 6 38 (1958) — 10 Chart J J A A Renzi W Barrett and H Sheppard Schweiz med Wschr 89 325 (1959) — 11 Cottier P Therap Umschau 16 30 (1959) — 12 Craig I E Med Times 80 92 (1952)
13 Dahl L K and R A Love J Amer Med Ass 164 397 (1957) — 14 Dahl, L K and L Reilly Proc Soc Exper Biol Med 94 23 (1957) — 15 Dock W Transactions Ass Amer Physicians 59 282 (1946)
16 Eberhardt H Ärztl Wschr 9 491 (1954) — 17 Emerson K jr S S Kahn J W Vester and K D Nelson A M A Arch Int Med 88 605 (1951) — 18 Elfman G H and M Mendlowitz Circulation 9 586 (1954)
19 Finnerty F A
Ass 166 141 (1958) — …
A M A Arch Int Med
J 52 40 (1959) — 22 Fre
Columbia 26 468 (1957)
A J Parrish Ann N
A Wanko J M Wilson
(1958) — 25 Freis E D
26 Gill R J and G C Duncan N England J Med 247 271 (1952) —
27 Gill, R J G G D Duncan …
226 249 (1953) — 28 Grimson J
Macy Found 1949 p 251 — …
58 (1951) — 30 Gross F u F
exper Path 233 311 (1958) —
Bull Schweiz Akad med Wiss …
32 Harington M and P Kincaid Smith Lancet 1958 I 403 — 33 Heider C E Dennis and J H Moyer Ann N Y Acad Sc 71 456 (1958) — 34 Heinen W H Loosen u A Siebolds Medizinische 1954 649 — 35 Herken H u M W … Klin Wschr 30 529 (1952) — 36 Herrmann G R M R Hejtmancik R N Graham and R C Marburger Texas J Med 54 139 (1958) — 37 Herrmann G R M R Hejtmancik and W F Kroetz Texas J Med 54 854 (1958) — 38 Hocht H u F H Romberg Zschr klin Med 150 94 (1952) — 39 Hollander W and R W Wilkins Boston Med Quart 8 69 (1957) — 40 Holtmeier H J Dtsch med Wschr 83 1317 (1958)
41 Jaffe M O and R R Kierland J Amer Med Ass 168 2264 (1958)
42 Kohlstaedt K G B L Martz R S Griffith and O M Helmer Ann N Y Acad Sc 57 …0 (1953)
43 Lee G E A W Seligmann M A Clark N O Borhani J T Queenan and M F O'Brien Ann Int Med 49 1129 (1958) — 44 Losse H Verh Dtsch Ges inn Med 64 423 (1958) — 45 Losse H F Hinsen u F A Finckenstein Medizinische 1958 796 — 46 Losse H H Wehmeyer W Strobel u G Wesselkock Münch med Wschr 101 677 (1959)
47 Martini P Dtsch Arch klin Med 183 109 (1938/39) — 48 Martini P Münch med Wschr 95 23 (1953) — 49 Meneely G R

2128 (1958)

Tobian, L., jr., and J Binion Amer J Physiol 178, 233 (1954) —

doe Univ
and J Med
V Chora
eim, J H,

Diskussion

Losse: Bei den fixierten malignen Hypertonien zeigt die alleinige Anwendung von Chlorothiazid bzw Hydrochlorothiazid im allgemeinen

der
sca
um
die

Nebenwirkungen reduziere

HOLLANDER: At what dose of chlorothiazide?

SHERLOCK: 2 g a day

HOLLANDER: A huge dose

SHERLOCK: Now, where a dextran infusion is given bringing back the plasma volume to what it was beforehand, the increased sensitivity is lost I think it is an interesting observation

REUBI: Es hat mich etwas erstaunt zu hören, daß Patienten mit

zum Kollaps

LOSSE: Bei einer größeren Gruppe von malignen, insbesondere primär renalen Hypertonien konnten wir weder durch Kochsalzentzug allein noch durch Sulfonamiddiuretica allein einen signifikanten Blutdruckabfall erreichen

Diuretica in der Geburtshilfe

Von

V. Friedberg

Während der normalen Schwangerschaft besteht bekanntlich eine deutliche Ödemneigung, die etwa bei 5% aller Schwangeren zu einem ausgeprägten Hydrops führen kann. Diese Ödeme sind neben der Hypertonie und der Albuminurie eines der wesentlichsten und auffälligsten Symptome bei den sog. Schwangerschaftstoxikosen. Die Abb. 1 gibt einen Überblick über die Flüssigkeitsverteilung in den einzelnen Gewebsräumen des mütterlichen Organismus während der normalen und der pathologischen Schwangerschaft. Dabei wurde die intracelluläre Flüssigkeit mit Hilfe des Antipyrins und die extracelluläre Flüssigkeit mittels des Rhodanids und des Evans Blue bestimmt.

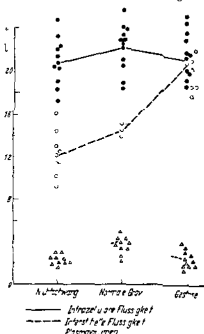


Abb. 1. Verteilung der Flüssigkeitsvolumina in der normalen Gravidität und bei Gestosen

Das intracelluläre Flüssigkeitsvolumen bleibt im Verlauf der normalen Gravidität und auch trotz der starken Wasserretention bei den Gestosen weitgehend unverändert. Diese Konstanz der intracellulären Flüssigkeit, die den Hinweis erlaubt, daß der Wasser- und Elektrolyt-Stoffwechsel in der Zelle unverändert abläuft, konnten wir

jetzt auch durch direkte Gewebsmessungen an der Rectusmuskulatur während der Schwangerschaft bestätigen

Die extracelluläre Flüssigkeit nimmt dagegen schon im Verlauf der normalen Gravidität um etwa 2—4 l zu Davon entfallen *600—1500* cm³ auf eine Volumenzunahme der intravasalen Flüssigkeit vor allem auf den Plasmaanteil des Blutes, während der übrige Anteil der extracellulären Flüssigkeit, also etwa 1—3 l Wasser, im interstitiellen Gewebsraum retiniert werden *Die* Zunahme der intravasalen Flüssigkeit um 20—35% ist wahrscheinlich die Folge einer Anpassung des Blutvolumens an die

kommt aber noch die Vergrößerung der Blutstrombahn durch die Venengeflechte der übrigen Genitalorgane, der Mammae und durch die Varicen der unteren Extremitäten Die Volumenvermehrung *im intravasalen Raum stellt also eine physiologische* Notwendigkeit dar

Das interstitielle Flüssigkeitsvolumen verändert sich im Verlauf der normalen Gravidität nur wenig (etwa +10%), dagegen

den Gestosen beträcht-

Grad der Ödemaus

u 20 l *nachweisen*

konnte

Der Unterschied der Wasserretention zwischen den Normal

Vermehrung des Plasmavolumens im Sinne einer Hydrämie, während für die Gestosen die „Hypovolämie", das verminderte intravasale Volumen mit einer gleichzeitigen Hämokonzentration, charakteristisch ist Man konnte sich denken, daß diese Hypovolämie eine Rolle spielt bei der gesteigerten Wasser- und Natriumretention der Gestosen

Befunden über das Aus

Größe der

denen, teil

ergaben bei

da

g

t

anzugebender Teil dieses retinierten Natriums wird aber von der wachsenden Frucht benötigt

Die bisher vorliegenden Befunde in der Literatur und unsere eigenen Ergebnisse über das Verhalten der Elektrolyte im Gewebe sind noch nicht ausreichend um etwas Sicheres aussagen zu können Stärkere Elektrolytabweichungen z B im Sinne einer cellularen Transmineralisation scheinen aber zu fehlen, so daß es sich bei den Gestosen wahrscheinlich um eine isoosmotische Flüssigkeitsretention handelt

Schon seit vielen Jahren versuchte man durch geeignete therapeutische Maßnahmen diese gesteigerte Wasser und Natrium retention bei den Gestosen medikamentös zu beeinflussen, doch war entweder die diuretische Wirkung der damals zur Verfügung stehenden Medikamente nicht ausreichend oder aber man befürchtete bei längerer Anwendung von stärker wirksamen Präparaten Nierenschaden So war z B der diuretische Wert der Purin Abkömmlinge in der Schwangerschaft immer umstritten und auch die Anwendung des Ammoniumchlorids hat sich zumindest in Deutschland nicht durchsetzen können da sich durch die rasche Änderung des Säure Basengleichgewichtes nur eine kurzfristige Natriurese gezeigt hatte und bei fortgesetzten Gaben von Ammoniumchlorid keine vermehrte Diurese mehr feststellbar war Es wurde aber auch die Behandlung der Schwangerschaftsödeme mit den Quecksilber Diuretica bis vor einigen Jahren abgelehnt, da man früher als Ursache der Gestosesymptome organische Nierenläsionen vermutete Erst durch neuere sehr gewissenhaft ausgeführte Untersuchungen der Nierenfunktion mittels der Clearance Methode und durch bioptische Nierenuntersuchungen konnte gezeigt werden daß bei den reinen Gestosen zumindest primär keine organischen Schäden an den Nieren nachweisbar sind Erst im Verlauf der Eklampsie treten durch den zunehmenden glomerulären Spasmus hypoxämische Schäden an den Tubuli auf die zu einer Oligurie oder Anurie führen können Auf Grund dieser neuen Befunde ist es heute durchaus vertretbar, im Frühstadium der Praeklampsie bei resistenten Gestoseödemen in vorsichtiger Dosierung die Quecksilber Diuretica anzuwenden

Abhängig von der Stärke der Gestoseödeme tritt nach der Injektion eines Quecksilber Diureticums eine starke Diurese auf, die in den folgenden 48 Std meist schon zu einem Gewichtsverlust von mehreren Kilogramm Körpergewicht führt Besonders auffallend ist die starke Natriurese und Chlorurese, während der Kaliumverlust dagegen gering ist (Abb 6) Meist folgt dieser

profusen Ausschwemmung wieder eine Retentionsphase so daß sich haufig nach 4—6 Tagen also innerhalb des Zeitraumes den man bis zur nachsten Anwendung eines Hg Diureticums abwarten sollte die Ödeme wieder gebildet haben

Durch die oral wirksamen Quecksilber Diuretica konnen diese abrupten Verschiebungen des Wasser und Elektrolytgleich gewichtes zwar gemildert werden aber offenbar ist — wie Assali zeigen konnte — bei den Schwangerschaftsodemen nur die Injek tionsbehandlung wirksam Die oralen Praparate wirken bei den Gestosen nur in hoherer Dosierung diuretisch und zwar in einer Dosis bei der auch bei einem Teil der Patienten gastrointestinale *Nebenwirkungen auftreten*

A Carboanhydrase Hemmer

Da die Anwendungsmoglichkeiten der Hg Diuretica bei den Gestosen sehr eng begrenzt sind bedeutete die Einfuhrung des *Sulfanilamids als Diureticum sicher einen großen Fortschritt* Der bekannteste dieser sog Carboanhydrase Hemmer ist das [illegible] etwa 6 J [illegible] Therap e der [illegible]

kritischer gegenubersteht

Zur Demonstration der Wirkung des Acetazolamids haben wir unsere bisherigen Erfahrungen in der nebenstehenden Abb 2 zusammengestellt [illegible]

[illegible] der Behandlung [illegible] Gewichtsabnahme [illegible] eststellen Nach Absetzen des Medikamentes kommt es aber zu einer sofortigen Wiederauffullung der Wasser und Natriumdepots im Gewebe so daß man nur von einem vorubergehenden therapeutischen Effekt sprechen kann [illegible]

Durchschnitt kam es in dieser Gruppe durch die zweitägige Behandlung mit Acetazolamid zu einem Gewichtsverlust von 1—3 kg. Bei Wiederholung der Medikation nach 4—6 Tagen ist aber nach unseren Erfahrungen eine volle Wirksamkeit des Acetazolamids nicht mehr nachweisbar. Trotzdem gelingt es bei

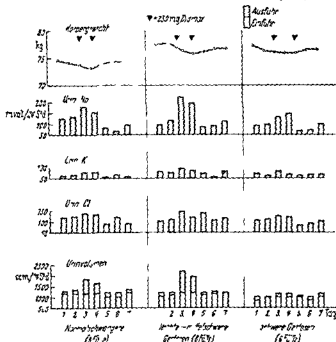


Abb. 2. Die Wirkung von 2mal 250 mg Diamox auf die Natrium-, Kalium- und Chlorausscheidung bei 8 Normalschwangeren, 8 leichten und 6 schweren Gestosen (Durchschnittswerte)

den mittelschweren Fällen, zusammen mit einer kochsalzarmen Diät und Bettruhe, selbst stärkere Ödeme zur Ausschwemmung zu bringen. Es soll aber nicht übersehen werden, daß bei den leichten und mittelschweren Gestose-Fällen schon allein die Bettruhe und die kochsalzarme Diät zu ähnlichen Gewichtsabnahmen der ödematösen Patienten führen (Abb. 6), so daß in diesen Fällen durch die Carboanhydrase-Hemmer nur eine schnellere Ausschwemmung erzielt wird.

Bei den schweren Gestosen und Eklampsien fällt aber auf, daß meist nur eine leichte Natriurese einsetzt, dagegen ist die

Wasserdiurese und damit die Gewichtsabnahme gering Die Ursache dieser verschieden starken Diuresewirksamkeit nach Acetazolamid die auch bei anderen Ödemkrankheiten bekannt ist kann dahingehend erklärt werden daß entweder bei den schweren Gestosen eine metabolische Acidose besteht die durch den Mangel an Bicarbonat die Wirkung des Acetazolamids aufhebt *oder der Aldosteron und Adiuretin Mechanismus* wird durch das verminderte Plasmavolumen bei *den schweren Gestosen* weiter stimuliert so daß die Diamox Wirkung beeinträchtigt wird (Abb 5)

Aus diesen Befunden wird die Grenze einer therapeutischen Anwendung der Carboanhydrase Hemmer bei den Gestoseödemen sichtbar Die rasche Wirkungsabschwächung des Präparates macht sich ungünstig bemerkbar da eine fortlaufende Behandlung hierdurch unmöglich wird so daß in den notwendigen Therapiepausen immer wieder eine Wasserretention eintreten kann Es *findet also eine Pendelbewegung zwischen Dehydrierung und*

Carboanhydrase Hemmern zumindest bei den Gestoseödemen die anfangs gehegten Erwartungen nicht erfüllt hat Jedoch leistet diese Therapie zur Unterstützung anderer diuretischer Maßnahmen sicher Ausgezeichnetes so daß man das Acetazolamid z B zusätzlich zu den noch zu besprechenden Chlorothiaziden verordnen kann

B Hydrochlorothiazid

In den letzten Jahren wurde nun eine weitere Gruppe von diuretisch wirksamen Substanzen in die Behandlung der Gestoseödeme eingeführt nämlich das Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid

Die Anwendung dieser Präparate erscheint bei den Gestosen besonders günstig da sie auch bei längerer Anwendung kaum eine Wirkungsabschwächung erfahren und dazu ihre antihypertone Wirkung sich ebenfalls günstig auf den Gestosehochdruck auswirken muß Über eine Behandlung der Schwangerschaftsödeme mit Chlorothiazid sind kürzlich die ersten Arbeiten von ALVAREZ ASSALI CHESLEY und von uns veröffentlicht worden dagegen sind noch keine Erfahrungen mit *dem wesentlich* stärker wirksamen Hydrochlorothiazid bekannt Auf die Wirkungsunterschiede zwischen diesen beiden Chlorothiazidabkömmlingen brauche

ich hier nicht näher einzugehen. Für die Gestose mag der besondere Vorteil des Hydrochlorothiazids darin zu sehen sein, daß seine hemmende Wirkung auf die Carboanhydrase geringer

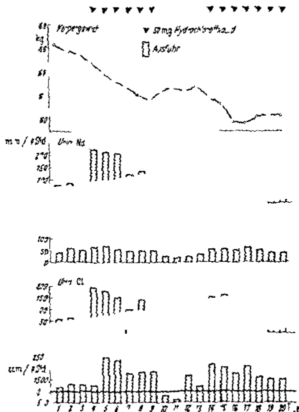


Abb. 3. Die Wirkung von Hydrochlorothiazid bei 14 Gestosen mit mittelschweren bis schweren Ödemen. Durchschnittswerte

ist als die des Chlorothiazids, was vor allem bei der acidotischen Stoffwechsellage der eklamptischen Schwangeren von Bedeutung sein kann.

Die Abb. 3 zeigt die durchschnittlichen Ausscheidungswerte von Natrium, Kalium und Chlor von insgesamt 14 Gestosefällen mit mittelschweren bis schweren Ödemen, denen in zwei Perioden

jeweils uber 6—7 Tage verteilt Hydrochlorothiazid (Esidrix) gegeben wurde Die Tagesdosis in der ersten Behandlungsphase schwankte zwischen 50—75 mg Esidrix in der zweiten Phase 50

tische und

unter der

sechstagigen Behandlungsphase bei den untersuchten 14 Fallen ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 3 8 kg eingetreten ist Die Diurese nimmt verstandlicherweise mit dem Ruckgang der starken Ödeme ab und nach Absetzen des Medikamentes tritt in einer kurzen Phase eine verstarkte Wasser und Natriumretention ein Dabei wird aber innerhalb der viertagigen Pause in keinem *Fall* das Ausgangsgewicht wieder erreicht Ebenso war der Natrium verlust betrachtlich da wahrend der Behandlungszeit im Durch schnitt uber 600 maq Natrium ausgeschieden wurden wobei der Basisverlust von durchschnittlich etwa 500 maq Natrium nicht mitberechnet wurde der durch die Nahrungsaufnahme gegeben



Abb 4 Extracellulare Flüssigkeit Plasmavolumen und Hamatokrit vor und nach Behandlung mit taglich 50 mg Esidrix über eine Woche

war Die Serumwerte waren mit Ausnahme eines Falles im Bereich der Norm so daß selbst bei dieser langer dauernden *Medikation* von Hydrochlorothiazid keine Gefahr einer Acidose oder einer Hypokaliamie bestand Trotz dieser recht gunstigen therapeu tischen Wirksamkeit des *Hydrochlorothiazids* bei den Gestosen gegenuber anderen Diuretica fallt doch auf, daß der Wirkungs effekt dieses Praparates bei anderen Ödemerkrankungen wie z B den kardialen Ödemen oder bei den Nephrosen wesentlich stärker

ist. Wir möchten annehmen, daß bei den schweren Gestosen die bestehende Hypovolämie mit der gleichzeitigen Hämokonzentration die diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids beeinträchtigt. Diese Annahme wird bestätigt durch Befunde, die in Abb. 4 wiedergegeben werden.

Wir haben in der letzten Zeit begonnen, vor und während der Behandlung mit Diuretica das interstitielle und intravasale Flüssigkeitsvolumen zu messen. Wie zu erwarten, tritt unter der Therapie eine starke Abnahme der interstitiellen Flüssigkeit ein, während dagegen das verminderte intravasale Flüssigkeitsvolumen und die relativ hohen Hämatokritwerte konstant bleiben. Besonders bei den schweren Gestosen ist diese Hämokonzentration sehr ausgeprägt und spielt daher sicher für die Wirksamkeit von Diuretica eine Rolle. Hierfür sprechen auch die Untersuchungsbefunde bei zwei Diamox-resistenten Gestosefällen, die unter der Therapie mit Carboanhydrase-Hemmern kaum vermehrt ausgeschieden hatten (Abb. 5). Durch die gleichzeitige Gabe von

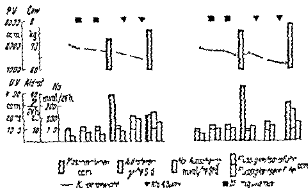


Abb. 5. Das Verhalten von Plasmavolumen, Aldosteronausscheidung und Diurese nach Diamox und Albumininfusion bei schweren Gestosen

2mal 10 g Humanalbumin, das durch seine starke onkotische Wirkung relativ viel Flüssigkeit im intravasalen Raum zu binden vermag (1 g Albumin bindet 17,5 g Wasser), tritt nicht nur eine sehr günstige Natriurese und Diurese auf, sondern vor allem auch eine Vergrößerung des intravasalen Volumens bei gleichzeitiger Abnahme der Hämokonzentration.

Eine intravasale Volumenvermehrung kann somit die Wirkung diuretischer Substanzen bei den behandlungsresistenten Gestoseödemen erheblich verbessern. Eine breitere Anwendung der

dieser Patienten hervor, die wir bis zur Geburt fortlaufend kontrolliert haben (Abb 7)

Man weiß durch zahlreiche Untersuchungen, daß eine Schwangere im Verlauf der Gravidität zwischen 9 und 12 kg an Gewicht zunimmt, wobei etwa 6 kg auf das Gewicht des Feten, des Fruchtwassers und die Gewichtszunahme des Uterus und der Mammae entfallen, und der Restanteil von etwa 3 kg der Menge der retinierten physiologischen Flussigkeit entspricht Man rechnet dabei in den letzten 3 Schwangerschaftsmonaten mit einem wochentlichen Gewichtsanstieg unter 0,5 kg Bei Überschreiten dieses Grenzwertes muß der Verdacht einer pathologischen Wasser und Natriumretention erhoben werden In der Abb 7 haben wir die durchschnittliche wochentliche Gewichtszunahme von 10 Normalschwangeren dargestellt, die innerhalb unserer Klinik wohnten und die fortlaufend von uns kontrolliert wurden

Gewichtsanstieg der normalen wöchentlichen Zunahme bei den Kontrollfallen obwohl keine zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen ausgefuhrt wurden

Mit Hilfe dieses neuen Diureticums ist es demnach moglich, ... ne einschneidende diätetische ... ravidität durchzufuhren, um ... zu verhindern Nach einer Behandlungsserie von 6—7 Tagen wird von uns immer eine Pause von 3—4 Tagen zum Ausgleich der Elektrolytverhältnisse eingeschaltet Bei einer solchen sich uber einen längeren Zeitraum

ein larvierter Kaliummangel nachweisbar, da erst bei stärkeren Kaliumverlusten der entsprechende Serumwert absinkt Wir

verordnen bei den ambulant behandelten und beobachteten

Diuretica besitzen Bei genauer Kenntnis ihrer Wirksamkeit ist ihre Anwendung in jedem Stadium der Schwangerschaft möglich, wobei man aber die jeweilige Dosis und die Dauer der Medikation von dem Grad der Wasserretention und der einsetzenden Diurese abhängig machen muß Der sehr große Vorteil der neueren Pra

fur die sehr große Zahl der leichteren Falle eine ambulante Behandlung moglich ist

Zusammenfassung

Nach einem Überblick uber die Ursachen der Wasserretention in der

Summary

Following a review of the causes of water retention in normal pregnancy

on potassium excretion Diamox has the weakest diuretic and natriuretic

hypervolaemia and haemoconcentration

The decisive advantages offered by hydrochlorothiazide in the treatment of pregnant patients consist in the fact that once the oedema has been resolved a recurrence of oedema can be prevented throughout the remainder of pregnancy by administering further prophylactic doses and that in cases of mild toxaemia treatment may also be given on an ambulant basis

concentration

Les avantages décisifs de l hydrochlorothiazide dans la grossesse sont dus a ce qu après la disparition de l oedème on peut en éviter une récidive jusqu a la fin de la grossesse en administrant des doses prophylactiques et a ce qu un *traitement ambulatoire* peut etre institué pour les toxicoses légères

Diskussion

KOCZOREK Wir haben die Aldosteronausscheidung bei normalen Graviden und bei Patientinnen mit einer Spatgestose ante und post partum untersucht und gefunden daß die Aldosteronausscheidung im Urin bei

parallele Verhalten des Aldosterons bei der Gravidität und der ... lassen bei diesen Zustanden an einen Antagonismus zwischen natrium

Gravidität. Dementsprechend fanden wir bei der normalen Gravidität auch normale Natriumausscheidungen. Bei der Gestose kommt es zu einer Entgleisung des antagonistischen Gleichgewichts. Eine der Folgen ist die bekannte Natriumretention der Gestosen.

CLOSS: Bei der normalen Schwangerschaft findet sich eine gesteigerte Aldosteronausscheidung, und bei den Gestosen ist sie nicht höher als in der normalen Schwangerschaft, teilweise sogar vermindert. Auf der anderen Seite ist, wie wir gerade gesehen haben, das Plasmavolumen, das für die Regulation der Aldosteronproduktion verantwortlich ist, bei der normalen Schwangerschaft über die Norm erhöht. Es müßte demnach die Aldosteronproduktion eigentlich vermindert sein, während bei der Gestose, die mit Hämokonzentration einhergeht, eine vermehrte Aldosteronproduktion zu erwarten wäre. Tatsächlich ist aber die Aldosteronausscheidung eher vermindert. Andererseits hat uns Herr FRIEDBERG gerade gezeigt, daß bei der Gestose immerhin die Regulation noch soweit erhalten ist, daß bei Infusion von Albumin und dadurch vergrößertem Plasmavolumen die Aldosteronausscheidung abnimmt. Diese Befunde sind also schwer miteinander in Einklang zu bringen. Daß die vermehrte Aldosteronausscheidung in der Schwangerschaft ein kompensatorischer Mechanismus gegenüber den hohen Dosen natriuretisch wirkender Progesterone ist, ist zwar behauptet, aber noch nicht bewiesen worden.

MÜLLER: Im Hinblick auf die Arbeiten von TAIT und Mitarbeitern müssen die vermehrten Aldosteronwerte in der Schwangerschaft mit Vorsicht bewertet werden, denn sie sind in keiner Weise der Ausdruck einer erhöhten Sekretion. Hingegen scheint die [illegible] des Aldosterons eher der Sekretion zu entsprechen. Nach TAIT [illegible] entfällt [illegible] Korrelation zwischen der Aldosteronproduktion und der Pregnandiolausscheidung. Letzteres ist ein Metabolit des Progesterons. Im Hinblick auf die natriuretische Wirkung des Progesterons kann man sich fragen, ob nicht der sekundäre Hyperaldosteronismus der Schwangerschaft als eine Gegenregulation auf einen natriuretischen Zustand anzusehen ist.

KOCZOREK: Mit der gleichen Vorsicht müßte man aber auch die Aldosteronausscheidung bei allen anderen Hyperaldosteronismen betrachtet werden. Es müßte dann für alle Fälle von Hyperaldosteronismus gelten, was bei Herr MÜLLER für die Schwangerschaft geltend machten, nämlich, daß die Urinaldosteronwerte nicht Ausdruck einer erhöhten Sekretion sind, solange man nicht die Sekretionsgröße kennt. Nun sagten Sie mir, daß man bei Lebercirrhosen die Sekretionsgröße neuerdings mit etwa 1900 γ/Tag bestimmt habe; ist das richtig?

MÜLLER: Nein, etwas [illegible] (800 [illegible])

KOCZOREK: Und Sie selbst fanden bei Herzinsuffizienzen eine Sekretionsgröße von 1100 γ täglich. Wenn man [illegible] bei Normalen etwa 800 γ Aldosteron pro Tag sezerniert werden, so würde [illegible] für die beiden erwähnten Gruppen [illegible] gesteigerte Sekretion gelten und die zu [illegible] Urinaldosteronwerte [illegible] zum mindesten zum Teil auch auf die erhöhte Sekretion zurückgeführt werden.

MÜLLER: Der Meinung bin ich auch. Hingegen muß man aber sagen, daß in bezug auf die metabolischen Veränderungen die Schwangerschaft eine Ausnahme darstellt. Bei der Lebercirrhose liegen bisher nur wenige Versuche vor. Es hat sich deutlich gezeigt, daß eine Verschiebung besteht zwischen der Glucuronidfraktion und dem sog. 3-Oxo-Konjugat des Aldosterons. Die Wichtigkeit dieser Befunde und deren Ausmaß kann

nismen verschieden sein

MÜLLER: Bei der Nephrose haben wir auch Verschiebungen zwischen dem freien und dem Oxo-Konjugat gesehen, das zeigt nur, wie vorsichtig wir in unseren Schlüssen sein müssen

KOCZOREK: Sicherlich müssen alle diese Fragen im Zusammenhang mit Untersuchungen des Serumspiegels von Aldosteron geklärt werden

[illegible]

steronausscheidung abnimmt, da in diesen Fällen die Progesteronbildung erheblich herabgesetzt ist

Untersuchungen bestätigen können

MÜLLER: Besteht ein Unterschied in der Progesteronproduktion zwischen den Gestosen und der normalen Schwangerschaft?

HUNGERLAND: Sie haben bestätigt, daß wie im Verlaufe unserer

wir das auch vom nephrotischen Syndrom her kennen, außerordentlich

erklärt

zahl der aus der

in der Schwanger
uretisch wirkenden
, ob natriuretische
nd pathologischen

erm HUNGERLAND

in den

Ersatz

gehende Flussigkeitsmenge ... enge
unter diesen Bedingungen erheblicher, daher steigt die ... duk
tion starker an Wird dem Herzkranken unter diesen Bedingungen nun *mehr Kochsalz zugefuhrt, als er im Urin ausscheiden kann, so wandert das Kochsalz mit dem durch Trinken zugefuhrten Wasser wieder in den intersti tiellen Raum, wenigstens solange er steht und arbeitet Daher ist das Aus maß der Ödembildung von der Kochsalzzufuhr abhängig Bei Kranken mit akut verkleinerter Blutmenge, besonders im Kollaps, sind wegen der Ver kleinerung des Glomerulumfiltrats und der verstärkten Natriumruckresorp tion Diuretica weniger wirksam*

KOCZOREK: Darf ich noch etwas zur Aldosteronausscheidung sagen? Nach den heutigen Kenntnissen erscheint Aldosteron im Urin einmal als

fre es Aldosteron und als sein sog 3 Oxo Konju[illegible]at d[illegible] s[illegible]ch [illegible] Säurehydrol[illegible]se ebenfalls freies [illegible] in seinem Molekül unverändert[illegible]s Aldosteron liefert Z[illegible]m anderen Teil erscheint Aldosteron al[illegible] [illegible] Di[illegible] [illegible]dro[illegible]aldosteron und als Tetra hydro aldosteron Der Rest w[illegible]rd [illegible] [illegible]rm [illegible] unbekannter Metaboliten ausgeschieden Wenn man nu[illegible] bedenk[illegible] [illegible]daß [illegible]le Tetrah[illegible]dr[illegible] metabol[illegible]t des Aldosterons be[illegible]m Gesun[illegible]den wah[illegible]sche[illegible]nl[illegible]ch [illegible]n e[illegible]ner Menge von etwa [illegible] [illegible]/24 Std [illegible] [illegible]erwarten ist also m[illegible]hr als d[illegible]ppelt so v[illegible]el w[illegible]e b[illegible]sher d[illegible]e erfaßbaren Aldosteronfrakt[illegible]o[illegible]n [illegible] [illegible] wäre [illegible] erstrebenswert neben d[illegible]m fre[illegible]en und dem 3 oxo ko[illegible]jug[illegible]erten Ald[illegible]steron noch [illegible]esen se[illegible]nen Tetrahydro Metaboliten zu [illegible] [illegible]m[illegible] [illegible]n Man k[illegible]nnte dann d[illegible]e h[illegible]er besprochene Verschiebungen [illegible] [illegible] [illegible] das Aldosteron [illegible]esser erkennen

HELLER Es g[illegible]bt me[illegible]nes W[illegible] [illegible] k[illegible]n Tetrah[illegible]d[illegible] Aldosteron d[illegible]e Al[illegible]ehydgruppe w[illegible]rd zur Alkoh[illegible] [illegible]ruppe redu[illegible]er[illegible]

KOCZOREK: Man sollte dann [illegible] [illegible] [illegible] verschiedenen [illegible] als Tetra hydro Aldosteron bes[illegible]hr[illegible]ben [illegible] [illegible] [illegible] al[illegible] Tetrahydro Metaboliten bezeichnen [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] um das von ULICK [illegible]nd LIEBER [illegible] 19[illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] 18 [illegible]

HELLER Ja d[illegible] Nam[illegible] Al[illegible] [illegible]steron [illegible] [illegible] auf [illegible] Al[illegible] [illegible] [illegible]ruppe [illegible] l[illegible]tztere be[illegible]teht aber n[illegible]cht m[illegible]hr

BLUHBORN Ich hab[illegible] [illegible] [illegible] Frage [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] Herr FRIEDBERG ze[illegible]gte daß [illegible] [illegible] [illegible] Schwangerschaft das [illegible] und extracelluläre Wasser [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] Tox[illegible]kose erfolgt d[illegible]gegen dann [illegible] die Ödeme [illegible] [illegible] [illegible] [illegible]ließl[illegible]che Z[illegible]nahme [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] während [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] wieder zur Norm abfa[illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible]ben [illegible] Syndrom abgesehen e[illegible]gentl[illegible]ch ganz [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] Zustand daß es eine ausschließliche Verm[illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] be[illegible] gl[illegible] [illegible] [illegible] [illegible] Zunahme der [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] geben soll W[illegible]e erklärt man s[illegible]ch d[illegible]es obwohl [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] Dysprotein[illegible]m[illegible]e be[illegible]teht?

SARRE Man kann [illegible] [illegible] daß be[illegible] d[illegible] Schwangerschaft [illegible] [illegible] [illegible]e [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible]n [illegible] [illegible]l[illegible]n steht s[illegible]e im Z[illegible]ntrum [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] W[illegible]r haben [illegible]n Fre[illegible]burg e[illegible]n[illegible]ge Fälle [illegible] Schwangerschaftstoxi[illegible] [illegible] [illegible] Anurie [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] behandeln m[illegible]ssen D[illegible]e Prognose [illegible] [illegible]iesen Fälle[illegible] [illegible] sehr schlecht Aber m[illegible]t H[illegible]lfe d[illegible]r extrakorpo[illegible] [illegible] [illegible] gel[illegible]ng es [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] durchzubring[illegible]n D[illegible]e Nad[illegible]l[illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible]n diesen Fäl[illegible] [illegible] schwere Veränd[illegible]rungen d[illegible]r [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] d[illegible]e Glomerul[illegible] [illegible]sche [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] w[illegible]e d[illegible]e [illegible]merul[illegible] be[illegible]m [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] In einem Fall ergab [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible]ständ[illegible] Ver[illegible]schw[illegible]nden [illegible]ler Glomerulum[illegible] [illegible] [illegible]

SCHWIEGK [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] d[illegible]e[illegible] D[illegible]k[illegible] [illegible] [illegible] daß Herr C[illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] Schwangeren w[illegible] [illegible] k[illegible]chsalzarm ernährt g[illegible]b[illegible] es k[illegible]ne [illegible] [illegible] w[illegible]e[illegible]n aber Öd[illegible]me und T[illegible] [illegible] während der Schwangerschaft auftrete[illegible] [illegible]nd die Anwend[illegible]ng von D[illegible]uretica notwend[illegible]g [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible]

HEINTZ W[illegible]e w[illegible]rkt [illegible] be[illegible] Schwangerschaft [illegible] [illegible] m[illegible]t Hypertonie a[illegible]f den Blut[illegible]r[illegible]ck

[illegible] Dr [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] exakten Angaben ma[illegible]hen [illegible] [illegible] möchte au[illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] W[illegible]rkung der

SCHWIEGK: Die Diskussion über die Ausscheidung von Aldosteron und von Aldosteronmetaboliten hat Gelegenheit gegeben, zwei wichtige Fragen

Schließlich ist von Herrn GROSS und auch von Herrn HUNGERLAND

KOCZOREK: Darf ich noch etwas zur Aldosteronausscheidung sagen? Nach den heutigen Kenntnissen erscheint Aldosteron im Urin einmal als

Kochsalzentzug bei Ödemkrankheiten

Von

H J HOLTMEIER

Bis zur Jahrhundertwende sprach man nur von einer *Kochsal- und Wasserretention* Um 1902 lenkten WIDAL LEMIERRE WEILL BLUM STRAUSS u a das Interesse auf die Chloridretention welche sie als den primar wichtigsten Faktor fur die Kochsalz und Wasserretention ansahen PFEIFFER v WYSS u a leiteten um 1912 die bis in unsere Zeit geltende Theorie ein daß nicht Chlorid sondern Natrium eine geradezu hydrophile Rolle zukame Durch spatere Untersuchungen von Austausch und Resorptionsvorgangen in den Glomeruli bzw Tubuli der Niere von Regulations

tung daß die Vorstellung einer *Natrium und Wasserretention* heute geradezu zum Dogma dieser modernen Forschung geworden ist Dies hat haufig nicht nur zur weitgehenden Unterbewertung von Chlorid gefuhrt sondern auch viele Autoren veranlaßt keinerlei Chloridbestimmungen mehr vorzunehmen und jede Natriumretention wo sie auch untersucht wird einer Wasserretention oder bewegung gleichzusetzen

Wenn ich erneut neben Natrium auch die Bedeutung von Chlorid untersuche bitte ich mir nicht zu unterstellen deshalb Chlorid gegenuber Natrium eine dominierende Rolle zuzuschreiben oder Natrium als quantitativ und qualitativ wichtigstes Kation seine fuhrende Rolle beim Retentionsvorgang absprechen zu wollen Eine extracellulare signifikante Natriumretention und

aller Anionen und Kationen besteht im Ödem stets ($p < 0.01$) aus Natrium und Chlorid gemeinsam Wir befinden uns heute in der

Diuretica zu beurteilen ist

SCHWIEGK Dann wäre noch meine letzte Frage Mutter und Kind geht es gut nach der Behandlung mit Hydrochlorothiazid?

SCHWIEGK Warum geben Sie eigentlich nur 1000 cm³ Flüssigkeit?

… Durstgefühl zu über…

… ist Würden nicht

… on abnehmen wenn

HEINTZ Dieselben Plasmavolumenverhältnisse wie bei Graviditäts

arm ernährt werden sonst retinieren sie selbstverständlich das Wasser

Ist etwas Besonderes zur Anwendung der Diuretica in der Kinderheilkunde zu sagen?

HUNGERLAND Ich darf mich ganz kurz fassen In der Pädiatrie ist die Anwendung der Diuretica beschränkt weil wir die schweren Herz

Wurstwaren Konserven aller Art Brote Wurz und Kochsalz ersatzmittel Mineralwasser usw welche (in Deutschland) bis in unsere Zeit vorwiegend chloridarm hergestellt wurden[1] Sie enthalten fast alle zusatzlich Konservierungs und Geschmacks korrigentien die hoch Na haltig sind Weite Verbreitung fand z B bei uns Titro Salz spezial (Nordmarkwerke) welches kaum Chlorid aufwies Jedoch enthalten 5 g dieses Kochsalzersatzmittels – 61 maq Na^+ und reines Kochsalz 85 maq Na^+ Die Gesamt tageszufuhr an Natrium bei streng Na armer Kost soll aber 17 maq Na^+ nicht uberschreiten Dieses Salz wurde mit Erfolg therapeutisch verabreicht solange Cl in der Diat streng gedrosselt blieb (chloridarme Diit)

Wir unterscheiden zwi chen

1 *kochsalLarmer*
2 *ı atrıumarme* Kost
3 *cl lorid rme*

a is dem Ascites von Lebercirrhosen und Pleuraergu en usw von etwa 50 Patienten zeigten vorwiegend die Anwesenheit von Natrium und Chlorid im ahnlicl en Verhaltni wie in der extra cellularen Flussigkeit Es wur len durcl schnittlich im Ödem punktat etwa 142 1 maq/l Na und etwa 116 1 maq/l Cl fest gestellt und in der gleicl zeitigen Serumbestimmung zum Vergleich 140 1 maq/l Na^+ und etwa 114 0 maq l Cl

Diese Werte konnen bei bestimmten Erkrankungen in gewissem Au maß schwanken Jedoch konnen keine wesentlichen Abwei

unter außergewohnlichen pathophysiologischen Bedingungen so daß Schwankungen des Na/Cl Quotienten zwischen 1 1—1 4 bestehen konnen

Es lassen sich zwei Aussagen uber das Wesen der Ödem *flussigkeit machen (p 0 01)*[2]

1 *Natrium* und *Chlorid* sind gemeinsam Hauptbestandteile des Ödems Ihr Konzentrationsverhaltnis ist der extracellularen Flussigkeit ahnlich

[1] Sehe *Kochsalzarme Kost* Stuttgart (Th eme 19 9

[2] S he H J HOLTMEIER u P MARTINI Dtsch med Wschr 84 1208 (19 9)

Gefahr wie die Pariser Schule unter LEMIERRE um die Jahrhundert wende nur Chlorid bewertete uber die wichtigen Befunde beim Studium des Natriumstoffwechsels die Rolle von Chlorid zu unter schatzen Wir vergessen daß der osmotische Druck stets nur durch die Summe der gemeinschaftlichen Wirkung von Kation und Anionen dargestellt wird Ein Beispiel bilden die Untersuchungen mit Quecksilberdiuretica Hydrochlorothiazid und Chlorothiazid die einen wesentlichen Teil dieses Symposiums einnahmen Hg Diuretica wurden um die dreißiger Jahre in die klinische Therapie mit großem Erfolg eingefuhrt Fast alle Autoren sprachen von einer dominierenden Chloridausscheidung die neben einer hohen Natriumausscheidung bestand und bezeichneten diese Medikamente als Saluretica In den letzten Jahren pruften die meisten Autoren jedoch nur noch Natrium Die Prospekte vieler Firmen glichen sich der Situation an und verkauften die gleichen Praparate jetzt als Natriuretica Eine ahnliche Situation besteht z Z in der Literatur von Hydrochlorothiazid welches ebenfalls eine deutliche Mehrausscheidung von Chlorid zeigt aber als Natriureticum bezeichnet wird (Abb 3)

Die Rolle des Chlorids in der kochsalzarmen Kost

Die Erfolge der kochsalzarmen Diat wurden in den letzten Jahren in erster Linie auf die Wirkung einer natriumarmen Kost zuruckgefuhrt obwohl sie im Gegenteil in Deutschland in den vergangenen 30 Jahren vorwiegend durch eine streng chlorid arme Diat erreicht wurden Dies erklart sich durch den Gebrauch von Kochsalztabellen welche nur nach Chlorid errechnet waren Die chemische Analyse der Lebensmittel ergibt nicht das Vorliegen von NaCl sondern einen unterschiedlichen Gehalt an Natrium und Chlorid sei es daß der Natrium oder Chloridanteil uberwiegt [1] Es ist nicht richtig daß in der kochsalzarmen Diat benutzte Kochsalztabellen aus Unkenntnis uber den differenten Gehalt der Nahrungsmittel an Na^+ und Cl entstanden etwa weil noch keine Flammenphotometer bzw Einzelanalysen existierten In den bekannten Nahrungsmitteltabellen von SCHALL McCANCE und WIDDOWSON usw stehen neben den Kochsalzwerten Einzel analysen fur Na^+ und Cl Spatere flammenphotometrische Kon trollen der alten NaO_2 Bestimmungen haben nur eine großere Genauigkeit aber keine prinzipiellen Anderungen ergeben Eine hohe Natriumbelastung erfolgte durch den Gebrauch von koch salzarmen Lebensmitteln der Industrie wie salzlose Fleisch

[1] Therapiewoche 8 336 (1958)

berucksichtigt werden mussen ist die Berechnung uber eine gewisse Zeit erforderlich

Theoretisch lassen sich folgende Ausscheidungsquotienten im Urin (unter Bilanzbedingungen) erwarten

1 Na/Cl = um 1 0 (= Normalquotient) des Gesunden

2 Na/Cl = uber 1 0 in Richtung 1 4 (= Eliminationsquotient) bei Ödemausscheidung

3 Na/Cl = unter 1,0 in Richtung 0 7 und tiefer (Retentionsquotient') bei Ödembildung

c) *Die Retention von Na^+ und Cl und H_2O*

Aus dem differenten Gehalt des Ödems an Na^+ und Cl laßt sich auch bei Ödemansammlung im Urin eine dem Konzentrationsverhaltnis entsprechende Elektrolytausscheidung nachweisen
... deutlicher unter
... nlung *extracellu*
... 1 0 in Richtung

Das unterschiedliche Verhalten der Na - und Cl -Ausscheidung bei Anwendung von Diuretica am Gesunden und am Kranken

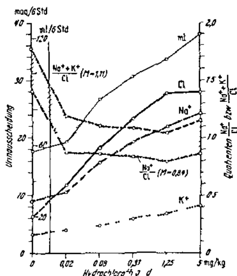
Ödeme konnen nur an Personen untersucht werden die welche
... gesunden Organis
... trebt so rasch wie
... llen da ihm kein
... gung steht Unter*suchungen von Diuretica am Gesunden vermutteln aber wertvolle* Aufschlusse uber den moglichen Angriffspunkt Als Beispiel mag das Verhalten Gesunder unter Carboanhydrasehemmung dienen Nach anfanglich hoher Natrium Kalium und Bicarbonatdiurese besteht ein eindeutiger Gewichts und Wasserverlust aber *keine Chloridausscheidung* Sie ist also unabhangig von Acetazolamid Durch kompensatorische Natriumretention in der Nachperiode (Gegenregulation des Gesunden) kommt es rasch wieder zum Ausgleich Am Ende der Nachperiode sind trotz zwischenzeitlich erzwur
(Na/Cl
daß d

eine vermehrte Urin Ausscheidung von Natrium und ein Na^+/Cl^- Quotient in Richtung 1 4 auf Bei Ausschwemmung z B eines Ascites von 10 l Volumen mussen grob berechnet etwa 140 maq Na^+ und 100 maq Cl ($Na/Cl = 1$ 4) ausgeschieden werden Di physiologische Tagesschwankungen in der Elektrolytausscheidung

Tage des Versuches	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4
Na/Cl Quotienten	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	0,7	0,7	0,7	0,7
Cl/Na Quotienten	0,9	1,0	0,9	1,2	1,0	1,0	1,4	1,3	1,4	1,4

Abb 2 Verhalten des Körpergewichtes und der Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Urin vor und unter Kochsalzretention durch Mineralocorticoidwirkung Berechnung von Mittelwerten und Streubereichen von 8 Patienten Deutlicher Anstieg des Körpergewichtes infolge Wasserretention unter Desoxycorticosteronacetat Abfall der Natrium und Chlorid Ausscheidung im Urin als Zeichen der „Kochsalzretention unter Desoxycorticosteronacetat im Organismus etwa im Verhaltnis Na/Cl = 0 7 (Retentionsquotient") In der Vorperiode Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Verhaltnis Na/Cl = 1 0 (Normalquotient) als Zeichen einer normalen Ausscheidung Der Abfall der Winkelgrade zeigt daß Natrium im Urin geringer als Chlorid ausgeschieden wird da im Ödem mehr Natrium im Verhaltnis etwa Na Cl = 1 3 gespeichert wird Gabe von Kochsalz taglich 13 g in Tabletten Desoxycorticosteronacetat in öliger Lösung 100 mg/taglich i m Das Körpergewicht (am Morgen gemessen) steht sinngemäß über den Angaben der Urinausscheidung des vergangenen Tages Anstieg (+) oder Abfall (—) vom Ausgangsgewicht sind in kg angegeben Abbildung aus HOLTMEIER u MARTINI Dtsch med Wschr 84 1 08 (1959)

am Verhalten der Quotienten von Na^+/Cl gezeigt werden, welche konstant um etwa 0,84 unabhängig von der Dosierung bleiben. Gleichfalls ändert sich nicht die Quotientenlinie für $Na^+ + K^+/Cl$. Dies zeigt, daß im Tierversuch und bei Gesunden der Kaliumverlust weniger in direkter Abhängigkeit vom Präparat sondern



[illegible]

mehr von der Höhe der gleichzeitigen Chloridausscheidung und dem Ödemzustand zu stehen scheint. Beim Ödemkranken entfällt nach unseren Befunden diese scheinbare Abhängigkeit der Kaliumausscheidung von der Chloridausscheidung (wie beim Gesunden) weitgehend, da für das Anion Chlorid genügend gespeichertes Natrium (anstelle von Kalium) zur Verfügung steht. Das Variieren der Natrium- und Kaliumausscheidung unter diesen verschiedenen Gesichtspunkten spricht für einen vorwiegenden Angriffspunkt von Hydrochlorothiazid am Chlorid. Die dominierende Chloridausscheidung muß zur Überlegung anregen, ob ein primärer Angriffspunkt an der Rückresorption von Natrium noch möglich

Natrium und Kalium *nicht* aber *Chlorid* betreffen Anders verhalt

Chlorid Ausscheidung evtl in die Nachperiode da infolge des primaren Angriffspunktes der Carboanhydrasehemmung zunachst die Natriumdiurese mittels Bicarbonatverlust eingeleitet wird

Natrium da keine Tendenz zum Ausgleich unphysiologischer Wasser und Mineralverluste wie beim Gesunden vorhanden ist

Ein ahnliches unterschiedliches Verhalten zeigen auch die *Saluretica* *Jedoch besteht* unter diesen Praparaten eine andere Elektrolytausscheidung als unter Acetazolamid da der Angriffs punkt andere tubulare Funktionen betrifft Von Anfang an domi

Natrium als begleitendes Ion zur Verfugung steht beobachteten wir eine hohe Natrium und geringe Kaliumelimination Die Bezeichnung Saluretica tauscht uber die Tatsache hinweg daß die Chloridausscheidung gegenuber der Natriumausscheidung dominiert Es erscheint widersinnig diese Praparate unter Um standen sogar als Natriuretica zu bezeichnen Bei Bilanzunter suchungen an 20 Patienten welche nur noch eine maßige Ödem ausscheidung bezogen auf den Korpergewichtsverlust von ins gesamt 2 5 kg in 3 Tagen unter der taglichen Gabe von 150 mg Hydrochlorothiazid zeigten und an Gesunden ist mit Signifikanz ($p = < 0\ 01$) ein deutliches Überwiegen der Chloriddiurese gegen ... (Na/Cl Quotient

dort stets ein Uberwiegen der ...

zur Natriumelimination (Abb 3) Fur Natrium wird bei anstei gender Chloridausscheidung unter hoherer Dosierung vermehrt Kalium eliminiert Daß diese Relationen sich nicht andern kann

3 Die Anwendung von Diuretica an Gesunden ist jedoch zur Beurteilung der Wirkung und des Angriffspunktes des Medikamentes unerlaßlich Der Vergleich zwischen Gesunden und Kranken ist wichtig o
zwangslaufig mit einer
gehen muß und dadı
Wirkungen unmoglich wird

Zusammenfassung

Summary

Studies carried out by the author on the electrolyte content of the oedema fluid in patients have confirmed the fact that the Na /Cl quotient

ist, da für eine bestimmte Menge ausgeschiedenen Natriums

eine erhöhte Natriumelimination zu erwarten sein Eine direkte Beeinflussung von Kalium ist nach den obigen Befunden nicht mehr anzunehmen Eine wirksame Carboanhydrasehemmung würde nur vermehrt Bicarbonat (nicht aber Cl^- beim Gesunden)

Diureticum nicht die
rher erfolgende Aus
o daß ein wirksamer

Rückresorptionsmechanismus entfällt Diese wichtigen Befunde lassen sich nur durch weitere kritische Untersuchungen klären, nicht aber durch die einseitige Erklärung, alle „Diuretica seien eben Natriuretica" und eine Diskussion sei unnötig

Auch unter Hydrochlorothiazid bestehen zwar andere, aber doch ähnliche Variationsmöglichkeiten wie unter Acetazolamid, die wiederum von der Größe des Ödemverlustes abhängen Der Na^+/Cl Quotient *im Urin liegt im Tierexperiment an gesunden* Hunden um 0,84 (Abb 3) und bei Patienten mit geringer Ödembereitschaft um 0 6 Bei Patienten mit deutlicherer Ödemausschwemmung von durchschnittlich etwa —3,4 kg in 3 Tagen werden Natrium und Chlorid in etwa äquimolaren Mengen ausgeschieden (Na^+/Cl = 1,0) Bei Patienten mit massiver Ausschwemmung von etwa 10—15 kg usw in 4 Tagen überwiegt die Natriumausscheidung im Urin die von Chlorid deutlich da im Ödem stets mehr Natrium als Chlorid vorhanden ist Der „Eliminationsquotient" beträgt um 1,3 Je größer die Ödemausschwemmung, desto deutlicher kommt das Verhältnis Na^+/Cl^- in der ausgeschiedenen Ödemflüssigkeit zum Vorschein und desto unempfindlicher ist es gegen anderweitige Stoffwechseleinflüsse und Austauschmechanismen, die in diesen Größenordnungen keinen signifikanten Einfluß mehr ausüben können

Zusammenfassend bedeutet dies für die Beurteilung von *Diuretica und das Verhalten von* Na^+ und Cl^-

1 Bei Anwendung eines Diureticums am Gesunden oder Ödemkranken lassen sich Unterschiede im Verhalten des Elek*trolyt und Wasserhaushaltes nachweisen*

2 Der Gesunde besitzt kein ausschwemmbares Ödem und reagiert auf eine Störung des normalen Ionenmilieus mit kompen*satorischen Elektrolytbewegungen,* die beim Ödemkranken unnötig bzw unmöglich sind

Man k nnte das Gegenteil nur dadurch nachweisen daß im Öd m mehr Chlorid als Natrium aufträte

KUSCHINSKY Haben Sie s h n einmal versu ht durch eine Vermin derung der Chloridzufuhr diese Relation Natrium Chl ri l in der Ödem fl ssigkeit zu ändern?

HOLTMEIER Unter str ng hl ridarmer K st haben wir keine Ver änderung in der Ödemflu sigkeit n h m Sinn gesehen daß sie chloridfrei [illegible] daß sich unter [illegible] wie sich dies [illegible] erwahnt daß [illegible] schieden wird [illegible] rid gegenuber Natrium eine domin erc le R lle z s lreiten w ll n I h selber habe in all n Publ kati nen[1] auf das Al hang gkeitsverhalt s d s Cl vom Natrium und seinen sekundaren fast passiven Charakter hingewiesen Aber Sie werden [illegible]

KUSCHINSKY Ich m [illegible] n [illegible] mm l g [illegible] gew fragen kann man durch einen all inigen Entz g [illegible] Chl r l aus [illegible] Kost eine Ödemaus schwemmung bekommen?

HOLTMEIER Ja ich habe u [illegible] m [illegible] streng n gefuhrt daß grund [illegible] Entzug zum Erfolg führt [illegible] r wirksam in bezug auf die [illegible] weg n diese zu bevorzugen [illegible] Bilanzbedingungen streng [illegible] schränkung wurde [illegible] Salzauf hr n ch zwisch [illegible] 4 5 g tägl h bei freier Auswahl d r Speisen liegen [illegible] dann all rdings grob berechnet s wohl in bezug auf Chlori l als a ch a f Natrium exakt [illegible] Die Koch salzarme Kost wurd [illegible] nach Kochsalztabellen berechnet Da alle [illegible]

[1] s Disch Arch klin Med 201 [illegible] 10

Résumé

Les recherches de l auteur sur la teneur en électrol tes ...

forte Ces phénomènes doivent être aussi pris en considération dans l évaluation de l activité des diurétiques chez des individus normaux et chez des malades Les inhibiteurs de la carboanhydrase entraînent surtout une élimination augmentée de Na^+ K^+ et de bicarbonate Une augmentation de l élimination de Cl domine dans la diurèse provoquée par l hydrochlorothiazide tandis que l élimination de Na^+, et dans une mesure plus limitée celle de K^+, sont secondaires L importance de ces observations est discutée

Diskussion

KUSCHINSKY: *Ich möchte fragen, ob wirklich diese feste Relation zwischen Natrium und Chlorid in der Ödemflüssigkeit da sein muß Könnte man nicht auch durch Verminderung der Chloridzufuhr die Ödemflüssigkeit chloridarmer machen?*

HOLTMEIER: Würden Sie die gleiche Frage erwähnen, wenn sie anstelle der Ödemflüssigkeit das Blutserum beträfe? Dieses ist nämlich ebenfalls

daß

1 Natrium und Chlorid stets gemeinsam den Hauptanteil der extracellularen Flüssigkeit, also auch des Ödems, ausmachen und

2 Natrium stets Chlorid überwiegt

Dabei ist die letztere Relation die sich durch den Quotienten Na/Cl ausdrücken läßt, in einem bestimmten Bereich ebenfalls als gesichert anzusehen Im normalen Serum beträgt nach PETERS der Mittelwert[1] für Na^+ 138 mäq ($\pm$3,4) und für Cl 102 2 mäq ($\pm$2 2) Alle Befunde bestätigen das signifikante Überwiegen von Natrium Unter pathologischen Bedingun ...

[1] s Geigy Wissenschaftliche Tabellen Basel 1955, S 283

werden wenn sich nicht eine Alkalose entwickeln soll Wenn ich auch in der Bewertung seiner Befunde anderer Meinung bin als Herr HOLTMEIER so ist es vielleicht doch zweckmäßig wenn wir hier einmal uber die Bedeutung des Chlorids bei der Ödembildung und ausschwemmung diskutieren

CH K FIEH BERG It wa n t an uncomm n experience to see pat ents part cularly before we h d a n nabsorbable anta id who used sod um b carbonate beca se the had an lcer and who al o ha heart fa lure And t was very comm n t see them accumulate ed ma It became necessary to be certa n that the real zed that t was not ju t ordinary salt but the sod um ion which was important In th r words pat ents with pept c ulcer and heart fa lure g t mt tro bl u h the ref rmat on of oedema if they consumed sod m b rbona e On the th r hand we a l have the common exper ence f put ng pat ents w th heart fa lure on ammon um chlor de wh ch s a m ld f a ln ow ering the chlor d on And while t may not ha e a strong d rct ffec t certa nl has no water reta n ng eff ct It seems to me that th wh p bl m f whether or not the chlor de t n is of importan e n oedema f rmat on i fa rly reasonably settled and t does not have any mportan e

HOLTMEIER Aber diese Pat nte wurd n ja n ht zugleich m t e ner streng chloridarmen Kost behandelt s nd rn d n au re chen (Cl m) zur Retent on

HEINTZ Wir haben untersu ht w e g h d ret s he W rk n der Kochsalzfre en Kost bzw e nes Kochsalzfre n Re tag s od r e nes Obstsafttages also m kurzfr st g n V rsu h zu erklären t W r s n d dabe ausgegangen vom Wasserversuch d Wen he he es zu einer akuten Blutverdunn ng kommt Wie E n labe e nen Abfall d r Serumosm lal at e nen Abfall des Chlorids und e n Abfall des Natr ms und e ne Wasser iurese d h e nen gegenuber d n Pla ma h p t nen Harn

Wenn w r denselben Versu h prol ongi ren be e n m n rmalen gesunden Menschen und ihm uber 1 Std 1 400 m³ Ol t x d r Obstsaft ohne and re Nahrung geben also e ne sehr natr armer K t lann find n wir unter gunst gen Versuchsbed ngungen a h e e Wa serd urese Der Harn n d sen 1² Std w rd hyp ton gegen ber dem Pla ma sobald wahr sche nl h vorausgehend le Serumosm lal tat d s Chlor d und das Nat m al ges nken s n l Wenn w r n n e en s hwerkranken Ödematösen Herzpat nten oder e nen Nephr sepatienten od r e nen Lebe rpatienten m t Leberc rrhose in 1 Std m t Wasser bel sten n dem w r l m 1500 oder 800 cm³ geben dann ze gt s ch ebenfalls e n Abfa l der Serumosm lal tät des Serumnatriums und Chl rids es k mmt aber n ht zur Wasserd urese viell ht kommt es zur relat en V rringer ng n T°t oder sehr selten zu einem Auftreten von osmot l freem Wasser Be schwerkranken Ödempatienten kann also unter e ner Wasserbela tung (innerhalb von 1 Std) d e be gesun len P rs nen auf retende Wasserd urese ausble ben obwohl auch bei Ödematösen der a lä ate l e z zur Wasserd urese da Verm nd rung der Plasm osmolal tat auf r tt W r m ss ten annehmen daß bei diesen Ödemkranken die Osm regul t on am letzten Gl ed der Re aktionskette den N eren erheblich ge t t w n kann und darauf auch das V sa ben d r d uretisch n W kung e ner sa zfreien Kost zuruck zuführen ist

SCHWIEGK Ödemkranke ret nieren au h freies Wasser was man ohne gilt und zwar t e n wese tl her Grund d r e daß d e Verdünnung statt mit 1°) nterst t l er Fl s gke t st etwa 30 nterst tieller Fl ss gke t erf lgt der Abfall der Osm larität also geringer sein muß Ind i ssen

Jahrzehnte eine , chloridarme' Kost mit therapeutischem Erfolg verabreicht wurde, insbesondere bei den strengen Kostformen und 1 g NaCl/Tag [1]

KUSCHINSKY: Ja, das ware ja eine ganz entscheidende Sache Das wurde doch heißen, daß man einem Ödemkranken entweder das Natrium entziehen oder das Chlorid entziehen muß, das kame auf dasselbe heraus

HOLTMEIER: Ja, das glaube ich auch

KUSCHINSKY: Das ware eine wichtige neue Erkenntnis

llen Zweifellos muß bei
henden Menge retiniert

[1] s Kochsalzarme Kost" Stuttgart G Thieme 1959, und Therap woche 8, 336 (1958)

sozusagen in Lösung geht und dieses Wasser als Ödem retiniert wird, ohne daß wir Natrium und Chlor in entsprechender Weise mit der Nahrung zugeführt hätten.

Zu den Mineralbilanzen ist noch zu sagen, daß es fast hoffnungslos ist, die Zufuhr auf Grund von Tabellen zu errechnen. Will man genaue Bilanzen machen, so bleibt nichts anderes übrig, als einen aliquoten Teil der Nahrung genau zu analysieren.

RICHTERICH: Ich möchte d[illegible] Dr. H[illegible] anzweifeln. Zunächst im Zusammenh[illegible] des Quotienten Na/Cl sowohl in bezug auf die Ödemflüssigk[illegible] in bezug auf den Urin. Es ist seit langem bek[illegible] durch das Donnan-Gleichgewicht sozusagen [illegible] die Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit [illegible]. Dies wird besonders deutlich, wenn Extremfälle [illegible] sche Alkalose) analysiert werden. [illegible] renzen auf einen Na/Cl-Quotient [illegible]. Dasselbe gilt für den Quotienten im Urin. [illegible] Anhaltspunkt dafür, daß zwei separate Transportmechanismen [illegible] Natrium und des Chlorids existieren, vielmehr [illegible] daß entweder das Natrium oder das Chlorid rückresorbiert wird [illegible] folgt. Daß auch bei der Annahme einer primären [illegible] Chlorid quantitativ das Natrium übertrifft [illegible] den Anion [illegible] Na/Cl-Quotienten ist daher beim heutigen Stand [illegible] zu rechtfertigen, auch scheint mir [illegible] irgend etwas mit der Ödemkrankheit zu tun [illegible].

MUTH: Ich frage, ob es irgendwelche Anhaltspunkte gibt, daß das Chloridion primär in der Zelle aktiv transportiert wird [illegible] Wassers bisher nicht. Es schien doch bisher [illegible] daß Natrium primär in die Zellen und in den Tubuli [illegible].

RICKER: An der Magenschleimhaut wird Cl aktiv transportiert, an den meisten anderen Körperzellen nicht (HEINZ und DURBIN 1957).

HOLTMEIER (zu RICHTERICH): Es bedarf keiner Wiederholung, daß schließlich ein Ödem im Urin nicht wesentlich hat [illegible] kann als es drinnen vorhanden war. [illegible] etwa 1400 mval Na⁺, aber nur 1000 mval Cl⁻ [illegible] und rasch im Urin ausgeschieden wird [illegible] wesentlich andere Elektrolytkonzentration [illegible] gen infolge Na⁺-Retention bei Aldosteronismus [illegible] Untersuchungen nicht bilanzmäßig [illegible] differenten Ionenausscheidung von Na [illegible] usw. Beeinflussungen durch Alkalosen und [illegible] im Vortrag eingegangen und habe betont, daß diese [illegible] gut beim experimentellen DOCA-Ödem oder [illegible] wenn besonders große Ödemmengen eliminiert werden [illegible] der Menge [illegible] die rasch herauskommt, [illegible] Quotienten sichtbar und andere Einflüsse [illegible] Wirkung [illegible] dies nichts an der grundsätzlichen wichtigen Rolle [illegible] Na/Cl [illegible] man z. B. auch bei der Diskussion um tubuläre Ausscheidungs- und Resorptionsvorgänge mehr beachten sollte. Wenn man bedenkt, wie stark Na [illegible]

intoxikation

SCHWIFOK Es wurde ja allen Erfahrungen der neuen Zeit wider

SCHWIFOK Doch die ist schon da vorausgesetzt daß Sie natriumfrei ernahren Wenn Sie aber 3 g Natrium pro Tag zusätzlich geben dann hat der Herzkranke ja ohne weiteres die Moglichkeit Wasser plus Natrium zu retinieren

HEINTZ Ob sich in den letzten 2—3 Jahren diese Auffassung nicht etwas geandert hat? BERLINER z B weist ausdrucklich darauf hin daß man bei Ödemkrankheiten nicht nur das Natrium einzuschranken hat sondern auch die Wasserzufuhr

erreichen

HEINTZ Diuretica fuhren zu einer osmotischen Diurese Die Wasser diurese wird doch wahrscheinlich durch einen anderen Mechanismus bewirkt

HUNGERLAND Ich mochte bei dieser Gelegenheit in Erinnerung bringen daß die Pädiater fruher das nephrotische Ödem mit Natrium

Auss he dung des Cl durch d e N re n fort l r k ring w rd oder gar ver schw n let

WILZ Fs t schon so daß d Natr m l w ht ge t und laß das

große Roll

SCHWIEGK Darf ch viel h twa V l l n l V rs hnl hes

nats
also
ent
l r

Nahrung vo handen i t um e ie Nat n pl h iret n n m Ser m zu bekommen

überwiegt, wird erst deutlich, was es bedeutet, wenn unter Hydrochlorothiazid *mehr* Cl^- als Na^+ ausgeschieden wird Man sagte mir vorhin, eigentlich würde nicht so viel mehr Cl als Na^+ eliminiert Wenn man dieses Problem physiologisch sieht — ich finde nämlich, daß man sehr unphysiologisch arbeitet wenn man diese Relation zwischen Na^+ und Cl^- nicht sieht —, dann erkennt man, daß die Mehrausscheidung von Chlorid für den menschlichen Organismus *in Anbetracht des wesentlich geringeren Anteils im Ödem ein außerordentlich wichtiges Phänomen darstellt* Beim Cor pulmonale erwähnen Sie einen stark veränderten Na/Cl Quotienten Ich selbst habe im Diapositiv gezeigt, welche Abweichungen bei diesen Fällen gemessen werden können Für die Deutung der Wirkung der chloridarmen Kost würde dies ganz meiner Erwartung entsprechen, daß diese in bezug auf die Wasserbindung um so geringer wirksam wird, je stärker der Chloridspiegel erniedrigt wird Aber auch diesen Veränderungen beim Cor pulmonale sind Grenzen gesetzt, denn vergessen wir nicht, daß Ödem und Blutserum als extracelluläre Flüssigkeit keine allzu großen Abweichungen untereinander zeigen können

Herrn Nieth möchte ich bestätigen, daß wir in bezug auf den dominierenden Retentionsmechanismus von Natrium der gleichen Meinung sind Auf Grund der jetzigen Befunde sehen wir keinen Anhalt, Chlorid eine dominierende Bedeutung zuzugestehen Aber dies schließt ja nicht aus, daß man es untersucht. Natrium und Chlorid bilden schließlich beide gemeinsam den Hauptbestandteil der extracellulären Flüssigkeit, also auch des Ödems Wir müssen uns fragen, was für eine Rolle Chlorid in diesem Geschehen spielt Man kann doch nicht hingehen und nur noch „von Wasser und von Natrium" reden obwohl jeder weiß, daß der osmotische Druck stets die Summe der Wirkung von Kat und Anionen darstellt

Ch. K. Friedberg I just wanted to say that I thought you should start a society for prevention of cruelty to chloride ions

Holtmeier Ich hoffe Sie als erstes Mitglied begrüßen zu dürfen!

Kuschinsky. Ich möchte noch einmal fragen, ob bei einer chloridfreien Kost die Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit verändert ist

Holtmeier Ein chloridarmes Ödem ist nicht durch eine Diät zu erzeugen

Hungerland (zu Kuschinsky) Die Ödemflüssigkeit ist ein Teil der extracellulären Flüssigkeit und ein Teil der extracellulären Flüssigkeit ist das Blut Beides bildet eine Einheit Wir können deshalb keine Konzentration in der Ödemflüssigkeit herbeiführen, die sich wesentlich von den Elektrolytkonzentrationen des Blutes unterscheidet, und darin liegt die Erklärung dessen, was Herr Holtmeier gesagt hat Es besteht ein ununterbrochener Ausgleich zwischen Blut und extravasaler Flüssigkeit, und wir können im Blut die Anionen nicht beliebig variieren, wie gesagt wurde Wir können z B nicht ein Ionogramm des Blutes haben, in dem die Chloridkonzentration nur 10 mag/l beträgt und die Cl Ionen durch Bicarbonat Ionen und Phosphat Ionen ersetzt werden Ehe solche Konzentrationen erreicht wurden, wäre der Patient längst gestorben Wir können deshalb durch diätetische Maßnahmen die Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit nur insoweit ändern, als wir die Zusammensetzung der Blutflüssigkeit durch diätetische Maßnahmen ändern können und bekanntlich ist diese Möglichkeit außerordentlich beschränkt Ich darf nur daran erinnern daß bei sehr starkem Chlorverlust oder bei einer Einschränkung der Chlorzufuhr die

Ausscheidung des Cl durch die Niere sofort sehr gering wird oder gar verschwindet

WIRZ: Es ist schon so, daß das Natrium das wichtige ist, und daß das

große Rolle

praktisch so, daß die Ödembildung und die Ödemausschwemmung der

zu bekommen

Diskussionsthema: Optimale Kombinations- und Dauertherapie

KLEINSCHMIDT: Ich möchte kurz etwas Grundsätzliches zur Kombination von Diuretica sagen. Man kann z. B. die Diamox-Wirkung verstärken, wenn man Calcium in relativ kleinen Mengen gibt. Die diuretische Wirkung von Calcium ist potentiell und hängt vom bereits bestehenden Harnfluß ab. Bei oligurischen Patienten tritt aber fast regelmäßig eine deutliche Steigerung der Wasser- und NaCl-Ausscheidung um etwa 50% in der ersten Stunde ein, die dann in der Folgezeit allmählich abklingt. Mein Mitarbeiter S. Hänze hat diese diuretische Wirkung des Calcium näher analysiert[1]. Es ergibt sich, daß die Na-Rückresorption deutlich abnimmt, wobei besonders der tubuläre Na/K-Austausch zurückgeht, dafür aber vermehrt H-Ionen ins Tubuluslumen abgeben werden (Anstieg der titrierbaren Harnacidität) und auch die Ammoniak-Ausscheidung zunimmt. Offenbar handelt es sich um eine selektive Membranwirkung, die die K-Sekretion bzw. den Na/K-Austausch stärker beeinträchtigt als die H-Ionen-Abgabe. Es resultiert demnach ein umgekehrtes Bild, ein Pendant zur Wirkung von Acetazolamid. Wenn man 3 Std. nach einer Diamox-Gabe 10—20 cm³ einer 10%igen Lösung von Calciumgluconat injiziert, dann wird die bereits in Gang befindliche Diurese erheblich verstärkt, und zwar wird jetzt der Harn sauer und die Kalium-ausscheidung, die ja durch Diamox beträchtlich gefördert war, geht zurück. Also es ist ein grundsätzlich verschiedener Wirkungsmechanismus, und ich glaube, daß man auch andere Diuretica mit unterschiedlichem Angriffspunkt klinisch in entsprechender Form zur Anwendung und zur Kombination bringen kann.

WEWALKA: Wir versuchten, die Schwierigkeiten bei der Therapie von Leberkranken mit Diuretica durch Kombination von Hydrochlorothiazid mit anderen Präparaten zu beheben. Bei Fällen, die auf eine Hydrochlorothiaziddosis von 150 mg keine Wirkung zeigten, trat auf 300 mg pro die nur eine unwesentliche Verbesserung des Effektes ein. Dagegen konnten wir in 18 Versuchen bei Fällen, die mit 150 mg Hydrochlorothiazid allein nicht reagiert hatten, mit zusätzlicher Gabe von Acetazolamid eine durchschnittliche Gewichtsabnahme von 1 kg erzielen. Nur in einem Fall hatten wir einen Versager. Durch die stark vermehrte Kaliumausscheidung stieg die Gefahr des Komas beträchtlich.

SCHWIEGK: Darf man die Kochsalzrestriktion lockern, wenn man dafür eine Dauertherapie mit Diuretica durchführt? Es gibt ja Patienten, die die Kochsalzrestriktion nicht durchführen können, die auf Reisen sind, die auf Gaststättenessen angewiesen sind. Kann man da die unvermeidbar zu große Kochsalzzufuhr durch eine Dauertherapie mit Diuretica korrigieren, oder liegen darin grundsätzliche Gefahren? Es wäre vielleicht doch wichtig, darüber ein Wort zu sagen.

SIEGENTHALER: Im Hinblick auf die einfache und wirksame Anwendung der neuen Diuretica wurde die Frage aufgeworfen, ob die Natrium-Restriktion bei hydropischen Krankheiten aufrechtzuhalten oder einer unbegrenzten Natriumzufuhr der Vorzug zu geben sei. Da die neuen Diuretica den Vorteil

[1] Klin. Wschr. 37, 31 (1959).

erubrigt sich naturlich eine medikamentöse Therapie zur Kochsalzausschwemmung Bei der Mehrzahl der Falle laßt sich jedoch erfahrungsgemäß eine streng NaCl arme Diät auf die Dauer nicht durchfuhren Hier erscheint die Forderung der Kochsalzdiurese durch regelmaßige Verabreichung eines Diureticums sinnvoll Auch unter diesen Umständen befurworten wir jedoch keineswegs eine uneingeschränkte Kochsalzzufuhr sondern ermitteln für jeden Patienten die bei gleichzeitiger Verabreichung von höchstens 10 bis 20 mg Hydrochlorothiazid noch tragbare NaCl Menge Diese beträgt im Durchschnitt 3—5 g NaCl pro Tag Diese erleichterte Kochsalzbeschränkung laßt sich nach unseren Erfahrungen im allgemeinen ohne Schwierigkeiten durchfuhren

HOLLANDER I might say a few words about the diuretic action of chlorothiazide relative to salt intake In the experiences that we have had with hypertensive individuals with and without congestive heart failure we have no convincing evidence that a moderate intake of sodium bl...s the diuretic effect of chlorothiazide or hydrochloroth...
show yesterday if you start a pa...
chlorothiazide ...
sodium
thiazid
balance

CH ... ...ute?

HOL...R No we have not done these experiments in heart failure but I suspect that the *same results would be obtained in the cardiac patient* who has been restored to a dry weight with the thiazide compounds

I would like to make an additional comment on dietary salt intal... diuretics in heart failure If a patient with congest...
to a dry weight with diuretics and t...
intake of 200 mg sodium per day he ...
further diuretic treatments since a ... is necessary for an excessive formation of extracellular fluid and oedema However it is conceivable that he could retain water without sodium, but under these conditions he would develop a chronic dilution hyponatraemia a rare *complication of heart failure* Since *there are very few patients who will* adhere to a 200 mg sodium intake *oral diuretics are not only given thera peutically but also prophylactically to prevent the retention of fluid In my* way of thinking the major contribution of oral chlorothiazide and hydrochlorothiazide is in the prophylactic treatment of heart failure Another important contribution of these potent oral diuretics is that they permit a more liberal intake of *dietary salt in the cardiac patient* and hence make life more enjoyable for him They also allow the hypertensive patient without heart failure to lead a normal life for as I pointed out earlier these drugs *effectively lower blood pressure* on a 200 meq sodium intake as well as a 9 meq sodium intake However in an *occasional case* refractory to chloro thiazide or hydrochlorothiazide *restriction of dietary sodium may lea* to a satisfactory reduction in blood pressure with these compounds

CH K. FRIEDBERG There is no doubt that if you increase the sodium intake in a patient and I am confining this discussion entirely to patient with heart failure e g if you give patients with heart failure *more sal* than 200 mg the diuretic effect *is not lost* On the contrary such an increas in sodium intake has been utilised as a *method of increasing the diureti* effect in patients who are refractory But I think we ought to be clear a to our objective When we discuss patients with oedema we are concerne

of sod um equal to or n excess of the ntake

Obv ously an l tl s s the second po nt wh ch sl oul l be clear one

pleasant and I do not go around g ng peopl 00 mg of sod um a da ho can take mor

As a matter of fa t there s an un ual prem se n Dr H ILANDER s l cus on of tl e pat ent who s on a 00 mg sod un d et and s w ll co trolled an l does ot form oed n a The u ual pat nt that w put n a 00 mg sod um l t is one wl reall cann t be ompl te fre of oedema Now there are sone pat ent who are so str ct be au e they kn w they ha e heart fa l re that yo c not get tl em to take m re han the 00 mg of sod um la ly If that control tl e n there n need for d uret cs If they are unl appy and tl e want more salt we may g ve them more an l use d uret cs For xan ple we ha e many pat nts wl o have l ad a m tral comm ssurotomy regard ng wl n tl e qu st n arises How str t mu t tl ey be w th respect t sod um ntake? We progres ely ncrease the r all wance of sod un An l s m wl re al g th l ne we f nd tl at they are unabl to take more than g r 3 g of sod m chlor l n wh l case there s no prol lem l ut som t m the c n onl take l g daily Now t is true that tl ese people are perf rm ng th xperm ent all the t me We t ll tl em tl at f tl ey f ll w tl e r l t they d not need any d re c If however

l art fa lure or l ave call sl us l r ng the n l t l ecause of pulmon ry oedema It s not tl at s mple It ea er n pra ce t try to make the pat ent adhere to the l t l erhaps tl ere s n t so m l of a l ff rence f op n n as a m lerstand ng I c n lus on the l uret respons e does n t necessar ly l m n h if salt n ake s ncreased l ut o e m t be careful whether un g ng more sal the ncreased d ures s keeps pace w th the ncreased salt ntake Second y pat e ts are not restr ted to a lesser ntake of sod um tha is necessary f r that patient s degree f heart fail re Th rd l where

that degree of restriction becomes either intolerable or impractical the salt allowance is liberalized as a concession to this impracticality or this impalatability by covering the difference in his tolerance for salt and intake by a corresponding use of diuretics

HOLLANDER It would be difficult, at least in our clinic, to manage patients in the way that you have described, especially since an individual s tolerance of salt may vary with a number of uncontrollable conditions such as the stage of heart failure, the time of day, the weather, exercise and stress

CH. K. FRIEDBERG: It does not vary that much

HOLLANDER However, we agree that it does vary, and for that reason we also are in favour of giving an oral diuretic to those patients who have an impaired sodium excretion

CH. K. FRIEDBERG: The fact is that it does not vary enough so that I have any serious problem with patients with heart failure

HOLLANDER: This is the last question If an ideal oral diuretic was available which was effective and had no side effects, would you not add it to the treatment for added protection against fluid retention ?

CH. K. FRIEDBERG: No, I do not believe, as a general principle, in adding a drug if it is not necessary I use it only when the patient demonstrates to me that he needs it I do not believe in this idea

SHERLOCK: I think I would like to back up Dr FRIEDBERG in what he said but I think we are probably talking at cross purposes in that Dr HOLLANDER is referring to effects in normal poeple and in mild hypertensives

CH. K. FRIEDBERG: But he made a point specifically for heart failure

SHERLOCK: If I might just relate the question to cirrhotics You can predict the weight increase of a patient with cirrhosis of the liver and

[illegible]

are more difficult to interpret since [illegible] ly to all cirrhotics and furthermore try to use much lower doses than you

[1] RICHTERICH R Therap Umschau 16 12 (1959)

lo (starting with 50 mg per day). No further hypopotassemia or coma has been observed in 8 patients.

HOLLANDER: There is another aspect to this problem which should be discussed, and that is the possible relationship of serum electrolyte disturbances caused by the diuretics to dietary salt intake. Perhaps you have some information regarding this matter, Dr SHERLOCK. I can speak mainly from observations in hypertensive individuals. It would appear that as you restrict salt intake in these individuals receiving thiazides, the alterations in serum electrolytes, especially the depression in serum potassium, become more frequent and severe. We therefore usually place our patients on a moderate sodium but high potassium diet to prevent these complications. I do not know whether similar observations have been made in cardiac and cirrhotic patients. Dr RICHTERICH has told us that he has not been impressed with the frequency of hypopotassemia in cardiac patients treated with thiazide compounds during a moderate salt intake of about 6 g per day. However, the absence of hypopotassemia in his cases might have been due to the small dosage of hydrochlorothiazide which averaged about 50 mg per day.

SHERLOCK: It depends entirely on the type of patients you are dealing with, and the cirrhotic with ascites excretes a particularly high amount of potassium in the urine, and this is probably increased by sodium restriction. It is in such patients that a diuretic is liable to result in potassium excretion instead of sodium. This will happen whatever the sodium intake. [illegible] cases are probably milder, and [illegible] does not arise. This is a particular group of severe cirrhotics that I am mentioning.

Schlußwort

SCHWIECK. Wir haben nun in den vergangenen 4 Tagen die Probleme eingehend diskutiert, die sich auf Grund der neuesten Untersuchungen im Zusammenhang mit Problemen der Diurese und der Anwendung der Diuretica ergeben haben. Ich darf wohl sagen, daß wir in einer lebendigen, freien und objektiven Diskussion alles Fur und Wider erortert haben, was sich aus dem gegenwartigen Stande unseres Wissens und unserer Erfahrung ergeben hat. Wir konnten bei einer Reihe von Fragen eine Übereinstimmung der [illegible]

Schluß allen Teilnehmern dieses Symposions fur ihre Mitarbeit danken, insbesondere auch der CIBA, die es ermoglicht hat, daß wir Wissenschaftler aus aller Welt zu dieser Diskussion versammeln konnten.

Autorenverzeichnis

Sachverzeichnis

Sachverzeichnis